



Universidade Federal do Pará  
*Campus* Universitário de Ananindeua  
Faculdade de Química

KAREN MORAES BORGES

**ÓLEOS ESSENCIAIS DE VERBENÁCEAS COM POTENCIAL USO EM DOENÇAS  
NEGLIGENCIADAS NA AMAZÔNIA: UMA REVISÃO**

ANANINDEUA, PA  
2022

KAREN MORAES BORGES

**ÓLEOS ESSENCIAIS DE VERBENÁCEAS COM POTENCIAL USO EM DOENÇAS  
NEGLIGENCIADAS NA AMAZÔNIA: UMA REVISÃO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade de Química, do *Campus* Universitário de Ananindeua da Universidade Federal do Pará como requisito parcial para obtenção do grau de Licenciada em Química. Karen Moraes Borges sob a orientação do Prof. Dr. Alcy Favacho Ribeiro.

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com ISBD**  
**Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal do Pará**  
**Gerada automaticamente pelo módulo Ficat, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)**

---

B732o Borges, Karen Moraes.  
ÓLEOS ESSENCIAIS DE VERBENÁCEAS COM POTENCIAL USO  
EM DOENÇAS NEGLIGENCIADAS NA  
AMAZÔNIA : UMA REVISÃO / Karen Moraes Borges. — 2022.  
72 f. : il. color.

Orientador(a): Prof. Dr. Alcy Favacho Ribeiro  
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal  
do Pará, Campus Universitário de Ananindeua, Curso de Química,  
Ananindeua, 2022.

1. Óleos Voláteis. 2. Doença de Chagas. 3. Leishmaniose.  
4. Dengue. I. Título.

CDD 547.71

---

KAREN MORAES BORGES

**ÓLEOS ESSENCIAIS DE VERBENÁCEAS COM POTENCIAL USO EM DOENÇAS  
NEGLIGENCIADAS NA AMAZÔNIA: UMA REVISÃO.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade de Química, do *Campus* Universitário de Ananindeua da Universidade Federal do Pará como requisito parcial para obtenção do grau de Licenciada em Química. Karen Moraes Borges sob a orientação do Prof. Dr. Alcy Favacho Ribeiro.

Data da Aprovação: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Conceito: \_\_\_\_\_

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Alcy Favacho Ribeiro  
(Orientador)

---

Prof. Dr. Mozaniel Santana de Oliveira  
(Membro)

---

Prof. Dr. Fernando Augusto Miranda da Costa  
(Membro)

---

Msc. Johan Carlos Costa Santiago  
(Membro)

Em memória da minha bisavó Iraides Pimentel que em 2002, quando eu tinha apenas 9 anos já acreditava que esse sonho seria possível. A Deus, a minhas filhas, aos meus pais, irmãs, irmãos e amigos por toda força, incentivo, sustento, amor e apoio, por serem a razão e por fazerem acontecer esse momento.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a **Deus**, por ter me sustentado ao longo dessa caminhada, ter conduzido meus passos e fortalecido minha fé para que eu nunca me sentisse sozinha.

Agradeço também meus pais e mães, **Conceição Borges, Lídia Moraes, Deuzilene Monteiro, Alvarez Borges e Jameson Borges**, vocês foram essenciais para que este sonho se tornasse realidade, vocês foram as mãos que me conduziram até aqui e o apoio que sempre precisei. As minhas filhas **Sofia Borges e Luanna Borges**, por serem o real motivo de todo meu esforço, por tornarem prazerosos os desafios da graduação. Nem todas as palavras expressariam o verdadeiro sentimento de gratidão que tenho por vocês. Obrigada por nunca me deixarem desistir, eu amo vocês!

Especialmente à **Conceição Borges e Alvarez Borges** por terem sido meu braço forte, meu ombro amigo, por tantas vezes terem entrado pelas madrugadas junto comigo, só para não me deixar sozinha enquanto redigia os trabalhos da graduação. Obrigada não só pela ajuda, mas por estarem comigo em todo momento, obrigada pelas palavras, pelas orações, pelo carinho, por acreditar e confiar em mim, este momento é tanto de vocês quanto meu. Amo-os com todo meu coração.

Aos meus irmãos **Christian e Danrley** e irmãs **Rafaella, Larissa, Byanca e Jamily** obrigada por estarem sempre presentes de alguma forma, pela força, pelo carinho, pela confiança e pela amizade, vocês são parte de todas as minhas vitórias.

Agradeço aos meus parceiros de graduação **Francisco Neres, Josiney Araújo, Raimundo Junior e Erik Lauã**, pelos trabalhos ao longo da formação acadêmica, pelo estresse compartilhado, pelo conhecimento trocado, pelos momentos de distração, pelos conselhos e pela força, a participação de vocês foi extremamente significativa, sempre vou lembrar com carinho da ilustre formação da nossa “seita”.

Agradeço àqueles que não foram meus parceiros de trabalhos acadêmicos, mas se tornaram parceiros das lutas diárias na graduação e na vida, me acolheram e estiveram presentes comigo nas mais variadas situações, meu muito obrigada **Elizama Félix, Stella Martins, Elayne Siqueira, Camila Magno, Frank Dourado, Giovane Dutra e Jenison Rodrigues**, vocês foram essenciais e sempre estarão presentes na minha história.

Um agradecimento especial à **Emilay Tavares**, por ter sido a pessoa que me confortou quando pensei não dar conta de continuar, por me apoiar nas diversas vezes que eu me senti cansada e sem forças, por ter sido a calma na maré revolta que foi a nossa graduação. Obrigada por ter acreditado em mim quando nem eu mesma acreditava, por ter acreditado no meu potencial e me ajudado sempre e em tudo, você é uma dádiva cujo remetente foi a Turma de Química 2017. Obrigada por tudo.

Ao **Prof. Dr. Alcy Favacho** por ter orientado e viabilizado a conclusão deste trabalho me auxiliando com todo o conhecimento científico e paciência necessária nesse processo de orientação. Muito Obrigada.

A **Prof. Dr.<sup>a</sup> Janes Kened** por ter sido uma orientadora ilustre e uma grande referência profissional. As práticas pedagógicas e período no Residência Pedagógica, onde tive o prazer de ser sua orientanda foram essenciais para que eu confirmasse o meu amor pela docência e o quanto sou feliz e realizada por estar na Licenciatura. Obrigada por mesmo sem saber ter plantado o amor por esta profissão tão gratificante.

A **Franciluce Souto** por ser a melhor pessoa da *Faquim*, a admiração que lhe tenho é proporcional a pessoa incrível que você é. Obrigada pelas palavras amigas, pela orientação, por não deixar que nenhum calouro fique perdido na UFPA e nenhum veterano entre em desespero. Você é maravilhosa!

Agradeço aos meus amigos que sempre me apoiaram e entenderam minha ausência em diversos momentos, sempre acreditaram em mim e me deram forças para continuar lutando pelo meu sonho, me apoiaram com palavras, com gestos, com diversão, com conversas e principalmente em oração meu muito obrigada **Ana Flávia, Raenerson Reis, Mikael Ribeiro e Paulo Ramon**.

Aos demais amigos e familiares que mesmo sem ter o nome citado contribuíram de alguma forma para que esse dia fosse o dia da realização de um sonho, meus sinceros agradecimentos, todos foram essenciais e fazem parte dessa trajetória, sempre lembrarei com carinho da ajuda de cada um.

*“O sucesso é ir de fracasso em fracasso sem perder entusiasmo.”*

*Winston Churchill*

## RESUMO

As doenças negligenciadas disseminam-se em áreas de extrema pobreza e recebem este nome por não receberem investimentos dos órgãos de saúde para desenvolvimento de novos fármacos. Apesar de não receberem os investimentos necessários dos órgãos de saúde, tem sido alvo de pesquisas acerca de tratamentos que sejam promissores, entre estas, as pesquisas referentes aos óleos essenciais e seus constituintes que apresentem potencial para uso frente estas doenças, como é o caso da Doença de Chagas, Leishmaniose e Dengue. Neste cenário, este trabalho buscou revisar as contribuições da literatura sobre a família Verbenácea e suas ações no estudo de doenças negligenciadas, especialmente na Amazônia, identificando os principais componentes químicos relacionados a estas ações tendo em vista contribuir no direcionamento de óleos potencialmente promissores na eficácia antichagássica e antileishmania, bem como ação preventiva aos vírus do Dengue. Este levantamento foi realizado de forma sistemática com pesquisa bibliográfica do tipo exploratória baseada no protocolo Prisma analisando contribuições científicas publicadas no período de 2010 a 2021, disponíveis nas plataformas de busca acadêmica, sendo elas SciELO, Elsevier, Hindawi, PubMed, ARCA.Fiocruz, Google Acadêmico, Portal de Periódicos CAPES, Teses.USP, Repositório.UFPA (RIUFPA). Os resultados demonstraram que os óleos essenciais mais propícios a uso frente a Doença de Chagas, Leishmaniose e Dengue são os óleos provenientes das espécies de *Lippia* spp., *Aloysia* spp. e *Lantana* spp., entre os constituintes químicos destes óleos, os que apresentam maior eficácia são o timol, carvacrol e citronelol. Diante disto é necessário haver uma delimitação e protocolação dos compostos ativos advindos dos óleos essenciais de verbenáceas que podem ser usados para criar medicamentos novos para uso isolado ou em conjunto com os fármacos já existentes, bem como novos repelentes, inseticidas e larvicidas que sejam eficazes, não demonstrando efeitos citotóxicos adversos.

**Palavras – chave:** Óleos voláteis; Doença de Chagas; Leishmaniose; Dengue;

## ABSTRACT

Neglected diseases are widespread in areas of extreme poverty. They receive this name because they do not receive investments from the health agencies responsible for the development of new drugs. Although they do not receive the necessary investments from health agencies, these diseases have been the subject of research on treatments that are promising, among these, research on essential oils and their constituents that have potential for use against these diseases, as is the case of Chagas Disease, Leishmaniasis and Dengue. In this scenario, this work sought to review the contributions of the literature on the Verbenaceae family and its actions in the study of neglected diseases, especially in the Amazon, identifying the main chemical components related to these actions to contribute to the targeting of potentially promising oils in the antichagasic efficacy. and antileishmania, as well as preventive action against Dengue viruses. This survey was carried out systematically with exploratory bibliographic research based on the Prisma protocol, analyzing scientific contributions published in the period from 2010 to 2021, available on academic search platforms, namely SciELO, Elsevier, Hindawi, PubMed, ARCA.Fiocruz, Google Academic, Portal of Journals CAPES, Teses.USP, Repositorio.UFPA (RIUFPA). The results showed that the essential oils most suitable for use against Chagas Disease, Leishmaniasis and Dengue are the oils from the species of *Lippia* spp., *Aloysia* spp. and *Lantana* spp., among the chemical constituents of these oils, those with greater efficacy are thymol, carvacrol and citronellol. In view of this, it is necessary to have a delimitation and protocol of the active compounds from the essential oils of verbenaceans that can be used to create new medicines for use alone or in conjunction with existing drugs, as well as new repellents, insecticides and larvicides that are effective, demonstrating no adverse cytotoxic effects.

**Keywords:** Volatile oils; Chagas disease; Leishmaniasis; Dengue;

## LISTA DE ILUSTRAÇÃO

<b>Figura 1.</b> Algumas formações da família Verbenaceae.....	20
<b>Figura 2.</b> Biossíntese de terpenos .....	23
<b>Figura 3.</b> Representação de um Triterpeno Pentacíclico (ácido betulínico).....	24
<b>Figura 4.</b> Representação de Fenilpropanoides comuns em óleos essenciais .....	24
<b>Figura 5.</b> Biossíntese de fenilpropanoides.....	25
<b>Figura 6.</b> Representação de estruturas de compostos ativos de óleos essenciais e fármacos. .	29
<b>Figura 7.</b> Representação estrutural do $\alpha$ -pineno .....	34
<b>Figura 8.</b> Representação de estruturas de compostos ativos encontrados em óleos essenciais do gênero <i>Lippia</i> relacionados à atividade tripanocida. ....	35
<b>Figura 9.</b> $\beta$ – cariofileno .....	37
<b>Figura 10.</b> Estruturas da Lapachona e $\beta$ – lapachona. ....	37
<b>Figura 11.</b> Ácido Oleanonico .....	38
<b>Figura 12.</b> Ácido ursólico .....	39
<b>Figura 13.</b> Guaiol.....	42
<b>Figura 14.</b> Durantosídeo isolado do óleo essencial de <i>Citharexylum spinosum</i> L.....	42
<b>Figura 15.</b> Triterpenos isolados do óleo essencial de <i>Lantana camara</i> .....	44
<b>Figura 16.</b> Compostos majoritários encontrados no óleo essencial de <i>Lippia sidoides</i> .....	46
<b>Figura 17.</b> Moléculas isoladas do óleo essencial de <i>Stachytarpheta cayennensis</i> .....	48
<b>Figura 18.</b> N,N – Dimetil – meta- toluamida.....	50
<b>Figura 19.</b> Citronelol .....	50

## LISTA DE TABELAS E QUADROS

<b>Tabela 1.</b> Atividade leishmanicida de compostos triterpenos isolados do óleo essencial de <i>Lantana camara</i> .....	43
<b>Tabela 2.</b> Resultado de LC50 na testagem da ação larvicida do óleo essencial de <i>Lippia grata</i> frente as larvas de terceiro estágio de <i>Ae. aegypti</i> e <i>Ae. albopictus</i> .....	52
<b>Quadro 1.</b> Principais metabólitos por gênero da família <i>Verbenaceae</i> .....	26
<b>Quadro 2.</b> Óleos essenciais de verbenáceas com ação antichagássica.....	33
<b>Quadro 3.</b> Óleos essenciais de verbenáceas com potencial antileishmania.....	41
<b>Quadro 4.</b> Óleos essenciais de verbenáceas com atividade anti-Dengue.....	49

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>13</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>15</b>
<b>2.1</b>	<b>Objetivo Geral.....</b>	<b>15</b>
<b>2.2</b>	<b>Objetivos Específicos .....</b>	<b>15</b>
<b>3</b>	<b>REFERENCIAL TEÓRICO .....</b>	<b>16</b>
<b>3.1</b>	<b>Doenças Negligenciadas .....</b>	<b>16</b>
3.1.1.	Doença de Chagas.....	17
3.1.2.	Leishmaniose .....	17
3.1.3.	Dengue .....	18
<b>3.2</b>	<b>Etnofarmacologia .....</b>	<b>19</b>
<b>3.3</b>	<b>Família <i>Verbenaceae</i> .....</b>	<b>19</b>
<b>3.4</b>	<b>Óleos Essenciais .....</b>	<b>21</b>
<b>3.5</b>	<b>Caracterização Química de Óleos Essenciais.....</b>	<b>22</b>
<b>3.6</b>	<b>Perfil Químico dos Óleos Essenciais da Família <i>Verbenaceae</i>.....</b>	<b>26</b>
<b>3.7</b>	<b>Uso de óleos essenciais em doenças negligenciadas .....</b>	<b>28</b>
<b>4</b>	<b>METODOLOGIA.....</b>	<b>32</b>
<b>5</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>33</b>
<b>5.1</b>	<b>Óleos De Verbenáceas Com Potencial Uso Em Doença De Chagas.....</b>	<b>33</b>
<b>5.2</b>	<b>Óleos De Verbenáceas Com Potencial Uso Em Leishmaniose .....</b>	<b>40</b>
<b>5.3</b>	<b>Óleos De Verbenáceas Com Potencial Uso Em Dengue.....</b>	<b>48</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>54</b>
	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>55</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O conhecimento etnofarmacológico e a biodiversidade do país colocam o Brasil em uma posição estratégica para explorar racionalmente novas moléculas biologicamente ativas, especialmente aquelas obtidas de vegetais, como óleos. Os óleos essenciais são metabólitos secundários resultantes da secreção de glândulas epidérmicas especializadas, tricomas ou de pelos cuticulares das plantas aromáticas (FERRÃO *et al.*, 2014).

Os óleos voláteis são encontrados nos órgãos das plantas, nos aparelhos secretores e estão associados a várias funções relacionadas à sobrevivência do vegetal em seu ecossistema, tendo então um papel fundamental na sua defesa contra os micro-organismos e predadores, assim como na atração de insetos e outros agentes fecundantes (MIRANDA, *et al.*, 2016).

A partir destes óleos existem atividades farmacológicas conhecidas, seja na medicina popular ou em pesquisas científicas. Dentre estas, cita-se: ação carminativa, antiespasmódica, estimulante sobre secreções do aparelho digestivo, cardiovascular, irritante tópica ou revulsiva, secretolítica, sobre o sistema nervoso central (SNC), analgésica local, anti-inflamatória, antisséptica (inibindo crescimento de bactérias e fungos), inseticida, entre outras (SIMÕES *et al.*, 2001).

Diante disto, muitas doenças são tratadas popularmente com estes óleos, inclusive algumas doenças negligenciadas. As doenças negligenciadas são aquelas causadas por agentes infecciosos ou parasitas, sendo consideradas endêmicas em populações de baixa renda. Essas enfermidades apresentam indicadores inaceitáveis e investimentos reduzidos em pesquisas, produção de medicamentos e em seu controle. Doenças tropicais, como a malária, leishmaniose, doença de Chagas, dengue e a esquistossomose continuam sendo algumas das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo. Embora as doenças tropicais e a tuberculose sejam responsáveis por 11,4% da carga global de doença, apenas 21 (1,3%) dos 1.556 novos medicamentos registrados entre 1975 e 2004, foram desenvolvidos especificamente para essas doenças (FIOCRUZ, 2016).

Várias espécies de *Verbenaceae* são usadas na medicina popular para tratar diversas doenças, isso tem desencadeado muitas pesquisas com intuito de atestar a atividade

farmacológica da família. Como exemplo, alguns extratos de *Lippia dulcis* Trevir exibiram atividade antimicrobiana contra *Salmonella typhi* e *Shigella flexneri* (CÁCERES et al., 1993); óleo essencial de *L. sidoides* apresentaram atividade em *Plasmodium falciparum* e *P. berghei* agentes causadores da malária (GASQUET et al., 1993; AJAIYEOBA et al., 2006; MOTA et al., 2012), que é algumas vezes é relatada como doença negligenciada (FIOCRUZ, 2016).

Neste contexto, o presente trabalho visou compilar as informações sobre estudos de óleos essenciais de uma importante família botânica, *Verbenaceae*, destacando os componentes químicos e uso em doenças negligenciadas especialmente na Amazônia.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

Revisar as contribuições da literatura sobre a família Verbenácea e suas ações no estudo de doenças negligenciadas, especialmente na Amazônia.

### **2.2 Objetivos Específicos**

- Apontar espécies de verbenácea relatadas na literatura científica para uso em doenças negligenciadas;
- Identificar os componentes químicos usados no tratamento de doenças;
- Contribuir para o estudo de direcionamentos de óleos essenciais potencialmente promissores.

### 3 REFERENCIAL TEÓRICO

#### 3.1 Doenças Negligenciadas

Doenças negligenciadas são doenças infectocontagiosas as quais prevalecem em meios de extrema pobreza e desigualdade social pois são um poderoso obstáculo ao desenvolvimento nacional, evidenciando deste modo precárias condições de saúde, moradia e alimentação. Podem ser citadas como doenças negligenciadas a dengue, doença de Chagas, esquistossomose, hanseníase, leishmaniose, malária, tuberculose, entre outras (VASCONCELOS; KOVALESKI; JÚNIOR, 2016).

Estas doenças são assim intituladas por terem índices muito baixos em investimentos para produção de medicamentos e controle. Doenças como as citadas no parágrafo anterior possuem alta taxa de morbidade e mortalidade, evidenciando a urgência médica a qual continua não sendo atendida. Pode-se citar como exemplo a tuberculose, responsável por cerca 11% da carga total de doenças mundiais, ainda assim dos 1.556 novos medicamentos registrados até 2004, apenas 21 foram desenvolvidos especificamente para esta doença, representando apenas 1,3% do total (FIOCRUZ, 2016).

Apesar de receberem financiamento para pesquisas científicas relacionadas a doenças negligenciadas, o conhecimento gerado não se traduz em avanços terapêuticos, como novos medicamentos, diagnósticos e vacinas devido ao baixo interesse pelo tema por parte da indústria farmacêutica, o que se justifica pelo menor potencial de retorno de lucros da indústria, uma vez que a população mais afetada é de baixa renda e principalmente em ambientes de subdesenvolvimento (BRASIL, 2010).

Além da questão socioeconômica, Ferreira (2015) relaciona a questão do clima um fator determinante para a disseminação destas doenças observando que fatores como temperatura e umidade podem ser um agravante. Desta forma, é possível observar a prevalência de contágio das doenças negligenciadas em locais de faixa tropical com variações entre o clima quente e úmido.

Por este motivo, Guedes (2019) destaca a região norte brasileira, em especial a

Amazônia como foco das três principais doenças consideradas como negligenciadas pelo Ministério da Saúde, sendo elas a Dengue, Leishmaniose e Doença de Chagas.

### 3.1.1. Doença de Chagas

A doença de Chagas é uma das doenças mais comuns no continente americano. Existem vetores da doença do sul dos Estados Unidos à Argentina. São mais de cem espécies responsáveis pela transmissão natural do *Trypanosoma cruzi*, interferindo diretamente na sua transmissão no meio familiar (COSTA *et al.*, 2018).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que 5,7 milhões de pessoas estejam infectadas pelo *Trypanosoma cruzi* no mundo todo, onde o Brasil apresentou uma das maiores frequências dessa doença nas últimas décadas com aproximadamente de 1,1 milhão de pessoas infectadas (JÚNIOR, 2017).

A Amazônia brasileira é atualmente considerada uma região endêmica para a Doença de Chagas. Esta área nunca conseguiu extinguir o protozoário, sendo este um agente participante de um ciclo enzootico entre animais silvestres regionais bem estabelecido (PINTO *et al.*, 2008).

Entre outros fatores, isto está relacionado ao desenvolvimento de atividades antrópicas de desmatamentos e ocupações de áreas ambientalmente frágeis, o que reduz as fontes naturais de alimentação e abrigo dos triatomíneos, que passam a se alimentar de animais domésticos e, eventualmente, do próprio homem, condicionando processos de peridomicialização e domicialização da doença (JÚNIOR, 2017).

### 3.1.2. Leishmaniose

A leishmaniose é uma doença infecciosa não contagiosa transmitida pela picada de mosquitos flebotomíneos infectados com o protozoário *Leishmania spp.* A leishmaniose é um problema crescente de saúde pública, não só no Brasil onde é considerada uma das doenças

endêmicas prioritárias, mas também na maior parte das Américas, Ásia, Europa e África (COSTA, 2005).

O índice de morbidade e mortalidade da leishmaniose levou a Organização Mundial da Saúde (OMS) a incluí-la nas seis doenças consideradas prioritárias no plano de controle da organização (COSTA, 2005). A leishmaniose é uma doença zoonótica que afeta diversas populações nos cinco continentes e pode manifestar-se de forma visceral, afetando órgãos como fígado e baço, ou tegumentar causando graves lesões epiteliais (SILVEIRA *et al*, 2016).

### 3.1.3. Dengue

A dengue é uma doença transmitida pelo mosquito *Aedes aegypti* e é causado por um dos quatro sorotipos dos vírus do dengue. Os sintomas vão desde febre e sintomas constitucionais leves até manifestações hemorrágicas e choque, ou dengue hemorrágico/síndrome do choque associada ao dengue. O dengue clássico é uma enfermidade autolimitada, não específica, caracterizada por febre, cefaleia, mialgia, e sintomas constitucionais (SINGHI; KISSOON; BANSAL, 2007).

A prevalência mundial do dengue cresceu drasticamente nas últimas décadas. A doença tornou-se endêmica em 112 países da África, das Américas, da Região Leste do Mediterrâneo, do Sudeste Asiático e do Pacífico Ocidental. A Organização Mundial da Saúde estima que 40% da população mundial vivendo em áreas tropicais e subtropicais, está em risco (NETO *et al*, 2020).

Foram descritas quatro espécies, chamadas de sorotipos: DEN-1, DEN-2, DEN-3 e DEN-4. A infecção por um dos sorotipos do vírus do dengue confere imunidade somente para aquele sorotipo específico. Teoricamente, os indivíduos podem ser infectados pelos quatro sorotipos. O sorotipo DEN-2 predominava na década de 1980 e início de 1990. Mas nos últimos anos houve uma mudança para o sorotipo DEN-3 (HALSTEAD, 2007).

### 3.2 Etnofarmacologia

Define-se Etnofarmacologia como a exploração científica interdisciplinar dos agentes biológicos e quimicamente ativos provenientes de plantas, conhecidas como plantas medicinais, tradicionalmente empregados ou observados pelo homem (BRUHN; HOLMSTEDT, 1982).

Como estratégia para o estudo das plantas medicinais, a abordagem etnofarmacológica envolve a combinação de informações obtidas junto aos usuários da flora medicinal (especialistas da comunidade e tradicionais) com pesquisas químicas e farmacológicas. (ELISABETSKY, 2003). Para avaliar a eficácia de um composto para possível desenvolvimento de um etnofármaco é analisado a concentração inibitória média (IC<sub>50</sub>) causada pelo composto estudado frente a amostra *in vitro* analisada, quanto menor é o valor de IC<sub>50</sub> melhor é a sua atividade (FARIAS *et al.*, 2012).

Estima-se que existam aproximadamente 250.000 espécies de plantas no mundo, e provavelmente apenas 10% foram testadas em testes farmacológicos (HARVEY, 2000). Destas 250.000 espécies de plantas, cerca de 55.000 podem ser encontradas na Amazônia, sendo que grande parte ainda não foi estudada. Dentre a flora natural amazônica, muitas são as espécies utilizadas para fins medicinais (SANTOS; COELHO-FERREIRA; LIMA, 2018).

Estima-se que cerca de 90% da população amazônica usa preferencialmente a terapia tradicional na atenção primária (SILVA; QUADROS; MARIA NETO, 2015). Estas práticas foram desenvolvidas durante milhares de anos de observação e experimentação em rituais de cura, possibilitando o desenvolvimento de diferentes sistemas médicos empíricos bem como no conhecimento de plantas, seus extratos e ingredientes ativos, tornando-se o principal objeto de estudo da etnofarmacologia (ALBUQUERQUE, *et al.*, 2012).

### 3.3 Família *Verbenaceae*

A *Verbenaceae* reúne aproximadamente 34 gêneros e 1200 espécies de plantas distribuídas ao longo da faixa tropical das américas, sendo o Brasil o país que reúne a maior

riqueza da família abrigando 17 gêneros e 304 espécies, sendo os principais gêneros o *Lippia* e *Stachytarpheta*. Grande parte dessas espécies possuem tricomas secretores de óleos de grande importância medicinal (ASSIS *et al*, 2016; SALIMENA; MÚLGURA, 2015).

As verbenáceas, conforme vistas na Figura 1 a seguir, ocorrem em formas arbustivas ou em pequenas árvores, em plantas frutíferas e ervas e pequenas flores. Além disso é amplamente distribuída em habitats abertos e florestados como em habitats de pouca humidade (xéricos) bem como em ambientes mésicos, ou seja, de humidade média (OLEARY *et al.*, 2012).

**Figura 1.** Algumas formações da família *Verbenaceae*



**a)** *Glandularia lobata*; **b)** *Lantana fucata*; **c)** *Lippia pubescens*; **d)** *Petrea volubilis*; **e)** *Stachytarpheta cayennensis*; **f)** *Stachytarpheta speciosa*; **g)** *Verbena hirta*; **h)** *Verbena litoralis*; **i)** *Verbena rígida*.

**Fonte:** SANTIAGO *et al.*, 2020

Os gêneros mais representativos da família em número de espécies são *Verbena*, *Lippia*, *Citharexylum*, *Stachytarpheta*, *Glandularia* e *Duranta* (JUDD, 2004). As espécies de *Verbenaceae* tem seu potencial econômico amplamente explorado, tanto como ornamentais, quanto terapêuticas, neste último caso devido a presença de óleos essenciais (LORENZI; SOUZA, 2001).

Estudos atestam que tais óleos possuem atividades analgésicas, antiespasmódicas, calmantes, sedativas, citostáticas, antimicrobianas, antitumorais, hepatoprotetoras, anti-inflamatórias e laxativas de algumas de suas espécies. Além dessas, análises bioquímicas recentes atestam as propriedades de *Lantana camara L.* como repelente de mosquitos do gênero *Aedes* e de *Stachytarpheta cayennensis* como leishmanicida (SANTOS *et al.*, 2009).

Além dos óleos, os extratos brutos também podem ser usados com finalidade terapêutica. Além disso frações padronizadas e compostos isolados de plantas são utilizados em preparações farmacêuticas e utilizados diretamente como drogas ou precursores de síntese. Para isto, a planta passa por uma pesquisa científica a fim de identificar quais partes serão utilizadas para extração de metabólitos. A partir dos extratos, empregando-se métodos cromatográficos, podem ser obtidos compostos isolados (HEINZMANN; BARROS, 2007).

Para o uso correto destes extratos, é necessário compreender a composição dos compostos envolvidos em sua atividade e descobrir suas substâncias biologicamente ativas e quais podem levar a substitutos sintéticos. Além disso, vale ressaltar a possibilidade de se fazerem modificações estruturais em substâncias isoladas para quantificar e melhorar tais atividades (MEDINA, 2006).

Essas utilidades devem-se a riqueza em espécies aromáticas proveniente do metabolismo secundário de plantas dentro das verbenáceas. Apesar de não ser a única fonte para extração dos metabólitos secundários de verbenáceas, os óleos essenciais constituem a principal via de obtenção e análise dos compostos derivados deste metabolismo (MEDINA, 2006).

### **3.4 Óleos Essenciais**

Os óleos essenciais são compostos principalmente por terpenoides voláteis, que são produzidos pelo metabolismo secundário de plantas aromáticas, são complexos, voláteis e caracterizados por forte odor (BURT, 2004; BAKKALI *et al.*, 2008; SILVA; CASALI, 2000). Os principais compostos que formam um óleo essencial pertencem às classes químicas dos monoterpenos oxigenados, monoterpenos, sesquiterpenos e sesquiterpenos oxigenados

(BUSATO *et al.*, 2014).

Os óleos essenciais constituem um dos mais importantes grupos de matérias primas para várias indústrias, notadamente as de perfumes, indústria alimentícia e farmacêutica. Uma característica importante destes óleos é a volatilidade de seus componentes, a fragância, sua atividade antioxidante e atividade microbiológica, capaz de inibir crescimento de fungos, bactérias e parasitas. Essas atividades são ressaltadas pela capacidade de interação sinérgica de vários de seus componente como variados compostos fenólicos e terpenos em geral (CRAVEIRO; QUEIROZ, 1993; SILVEIRA *et al.*, 2012).

De acordo com antigos hieróglifos egípcios e manuscritos chineses, óleos essenciais eram usados há mais de mil anos antes de Cristo, para curar doenças (FILIPPIS, 2001). No entanto, foi apenas a partir da Idade Média, através do processo de destilação, introduzido pelos cientistas muçulmanos, que se iniciou a real comercialização de materiais aromáticos (SIANI *et al.*, 2000). Sabe-se também que um médico-cirurgião francês, utilizou óleos essenciais para tratar de ferimentos e queimaduras em soldados na Segunda Guerra Mundial (SERAFINI *et al.*, 2002).

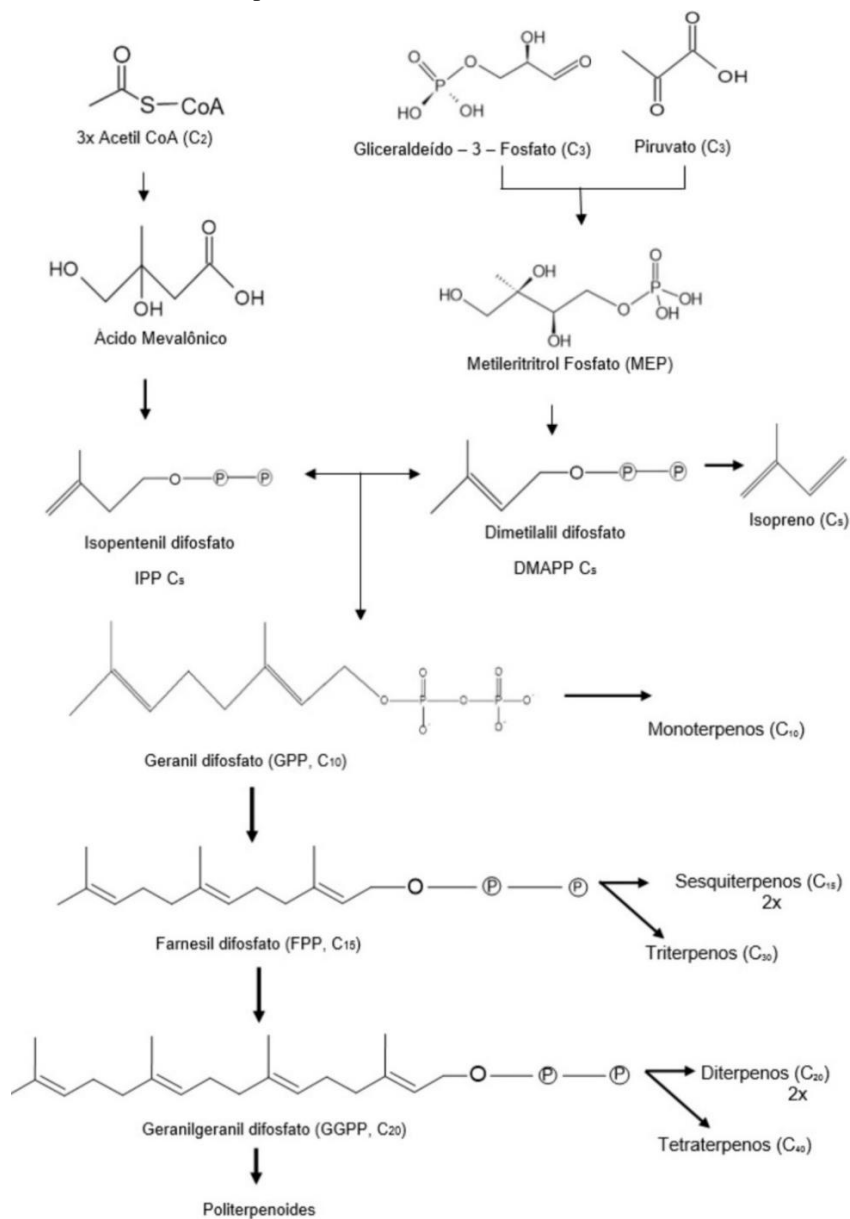
Existem diferentes métodos de extração para obtenção de tais óleos, ressaltando-se que, dependendo do método, a composição do óleo pode variar significativamente. Os métodos de extração de óleos essenciais mais utilizados são: hidrodestilação, extração por solventes orgânicos, destilação a vapor, extração por fluido supercrítico, enfloração e prensagem a frio (SILVEIRA *et al.*, 2012).

### **3.5 Caracterização Química de Óleos Essenciais**

Conforme citado no tópico 3.4, os principais constituintes dos óleos essenciais são das mais variadas classes de terpenos. O nome "terpeno" é derivado da palavra "aguarrás" e significa mistura de compostos. Quando terpenos são modificados quimicamente, como por oxidação ou rearranjo do esqueleto de carbono, como pode ser visto na rota biosintética na Figura 2, a seguir (p.23), os compostos resultantes são geralmente referidos como terpenoides (COLUMBIA, 2011). Estes são formados também por diversas funções químicas como,

álcool, cetona, aldeídos, ésteres, óxidos, ácidos carboxílicos, entre outras (BUSATO et al, 2014).

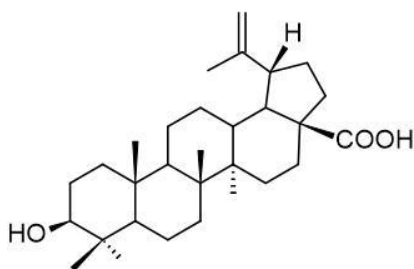
**Figura 2.** Biossíntese de terpenos



**Fonte:** JAKIEMIU, 2008.

Por este motivo acumula grande diversidade estrutural incluindo alguns triterpenos pentacíclicos (SILVA; DUARTE; VIEIRA FILHO, 2014), como o apresentado na Figura 3, a seguir (p.24). Estes triterpenos são responsáveis por apresentarem atividade antimicrobiana, antifúngica e anti-inflamatória em diversas espécies (PRADO *et al.*, 2013).

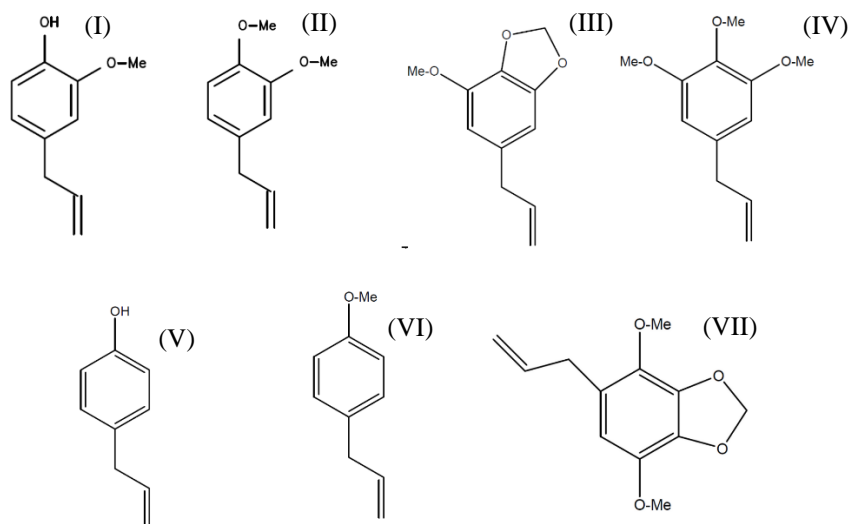
**Figura 3.** Representação de um Triterpeno Pentacíclico (ácido betulínico)



**Fonte:** SILVA; DUARTE; VIEIRA FILHO, 2014.

Outros constituintes importantes dos óleos essenciais são derivados de acetato e ácido chiquímico. O acetato e o ácido chiquímico são importantes intermediários glicosídicos, sendo precursores de taninos, cumarinas, alcaloides derivados dos aminoácidos aromáticos, fenilpropanoides, alcaloides derivados dos aminoácidos alifáticos e esteroides (LUNA, 2019). Dentre os fenilpropanoides mais estudados estão o eugenol (I) e metileugenol (II), miristicina (III), elemicina (IV), chavicol (V) e metilchavicol (VI) e apiol (VII) (SANGWAN *et al.*, 2001), cujas estruturas podem ser observados na Figura 4, abaixo.

**Figura 4.** Representação de Fenilpropanoides comuns em óleos essenciais

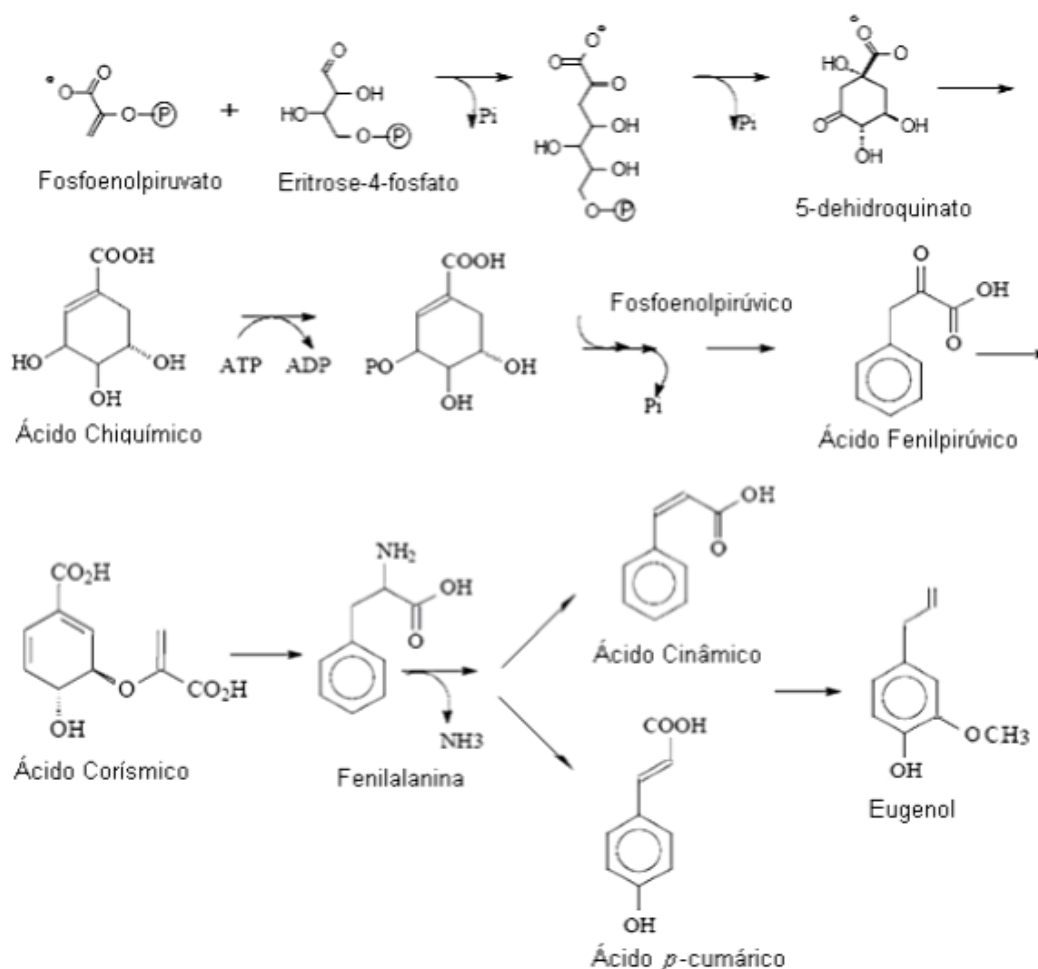


**Fonte:** ADAMS, 2017.

Os fenilpropanoides são substâncias naturais e, conforme observado na Figura 4 acima, possuem em sua composição um anel aromático unido a uma cadeia de três carbonos. Para que haja a síntese desses compostos o ácido chiquímico reage com uma molécula de fosfoenolpiruvato formando o ácido corísmico (PERES, 2004). O ácido corísmico gera

aminoácidos aromáticos ao qual sofrem ação enzimática e dá origem ao ácido cinâmico ou ao ácido *p*-cumárico (*p*-hidroxicinâmico) (LORENZO; GONZALEZ, ROSSINI, 2002). A Figura 5, representada a seguir (p.25), mostra a o biossíntese de fenilpropanoides.

**Figura 5.** Biossíntese de fenilpropanoides.



**Fonte:** LORENZO; GONZALEZ, ROSSINI, 2002; PERES, 2004.

Com o descobrimento e a elucidação das centenas de componentes dos óleos essenciais nas últimas décadas, pode se entender a complexidade e a enorme diversidade que existe neste grupo de produtos naturais, o qual consiste normalmente de mono (C<sub>10</sub>) e sesquiterpenos (C<sub>15</sub>), fenilpropenos e outros componentes voláteis, além de por meio do estudos destas estruturas é possível avaliar e identificar compostos que podem ser usados em medicamentos e tratamentos eficazes em diversas doenças (FRANZ, 2010).

### 3.6 Perfil Químico dos Óleos Essenciais da Família *Verbenaceae*

Os gêneros *Lippia spp.*, *Aloysia spp.*, *Stachytarpheta spp.* e *Lantana spp.* são os mais estudados quimicamente dentro da família *Verbenaceae* devido as suas importâncias financeiras e a possibilidade ampla de aplicações industriais e farmacêuticas. Os principais metabólitos destes gêneros são os monoterpênicos, sesquiterpênicos e triterpênicos (MONTARI, 2010). No Quadro 1 a baixo, estão listados os principais metabólitos encontrados na composição dos óleos essenciais dos principais gêneros pertencentes à *Verbenaceae*.

**Quadro 1.** Principais metabólitos por gênero da família *Verbenaceae*

Gênero	Principais metabólitos	Referência
<i>Aloysia spp.</i>	$\alpha$ – pineno; $\rho$ – cimeno; Limoneno; $\beta$ – pineno; $\beta$ – cariofileno; Linalol; $\alpha$ – humuleno; Germacreno D; Bicyclgermacreno; Valenceno; Guaiol; Naftaleno; $\alpha$ – humuleno; ácido ursólico; Ácido oleanônico; $\beta$ – ocimeno; Citronelol; Carvona; Cis – carvona; Citral;	Lorenzi; Matos (2008); Santin <i>et al.</i> (2009); Montari (2010); Rojas; Palacios; Ronceros (2012); Prochnow (2015); Silva (2015);
<i>Lantana spp.</i>	$\alpha$ – copaeno; $\beta$ – cariofileno; Linalol; Germacreno B, D; Valenceno; Bicyclgermacreno; Sabineno; Limoneno; $\gamma$ – terpineno; $\delta$ – cadineno; $\beta$ – pineno; $\beta$ – elemeno; $\alpha$ – humuleno; Nerolidol; Ácido betulínico; Ácido oleanônico; Guaiol; Ácido betulínico; Verbascosídeo;	Montari (2010); Jesus <i>et al.</i> (2015); Onofre (2015); Barros (2016)
<i>Lippia spp.</i>	Timol; Limoneno; Sabineno; $\alpha$ – pineno; Carvacrol; $\beta$ – cariofileno; Geranial; Linalol; $\rho$ – cimeno; Mirceno; 1, 8 – cineol; $\delta$ – elemeno; $\alpha$ – copaeno; $\alpha$ – humuleno; Germacreno D; Bicyclgermacreno; Lapachona; $\beta$ – lapachona; Ácido oleanônico; Ácido ursólico; Citral;	Pascual <i>et al.</i> (2001); Araújo <i>et al.</i> (2010); Escobar (2010); Ferreira <i>et al.</i> (2010); Montari (2010); Gomes (2011); Borges <i>et al.</i> (2012); Ribeiro (2013)
<i>Stachytarpheta spp.</i>	Ácido ursólico; Ácido rosmarínico; Ácido cafeico; Terpeneol; Citronelol; Ácido clorogênico; Verbascosídeo; Isoverbascosídeo; $\alpha$ – amirina; $\beta$ – amirina; Luteolina; Apigenina; $\alpha$ – pineno; Guaiol; Ipolamiida; Flavoiplamiida; Actosídeo;	Júnior (2008); Sá (2016); Lima, Niculau e Silva (2021)

**Fonte:** Autoria própria

Conforme mostrado no Quadro 1, as verbenáceas são fontes de vários compostos.

A diversidade e a complexidade estrutural dos metabólitos encontrados nos óleos essenciais de verbenáceas oferece uma vasta fonte de substâncias bioativas que possibilitam a pesquisa e o desenvolvimento em diversos setores, a exemplo das indústrias farmacêuticas, pois a maioria dos compostos apresentados possuem atividade antimicrobiana, antifúngica e antivirais o que leva ao crescente desenvolvimento de pesquisas e avaliações destes metabólitos para produção de novos fármacos (MONTARI, 2010).

Os estudos referentes ao gênero *Lippia* spp. relatam em sua composição química principalmente constituintes volatéis, porém flavonoides, compostos iridoides e as naftoquinonas podem ser encontradas com frequência na caracterização química dos óleos destas espécies. Estes componentes estão associados a qualidade fitoterápica relacionada ao gênero. Diante disso, é o gênero mais pesquisado para avaliar o potencial uso em tratamento de diversas doenças de ocorrência microbiológica, fúngica, viral e parasitária. Essas atividades são provenientes principalmente de seus óleos essenciais (SKALTSA; SHAMMAS, 1988; PASCUAL *et al.*, 2001; OLIVEIRA *et al.*, 2006).

Os principais constituintes dos óleos essenciais do gênero *Lippia* spp são os monoterpenos, destacando-se o  $\alpha$  - pineno, timol, 1,8 - cineol e limoneno. Entre os sesquiterpenos destaca-se a presença de  $\beta$  - cariofileno e germacreno D como sesquiterpenos majoritários. Outros terpenoides podem aparecer como compostos majoritários dependendo da hora e local da coleta, partes da planta utilizada e método de extração do óleo essencial (PASCUAL *et al.*, 2001; RIBEIRO, 2013).

No gênero *Aloysia* spp, a análise de seus óleos essenciais revela a presença predominante de citral e em quantidades menores, porém significativas compostos como limoneno, citronelol, geraniol,  $\alpha$  - pineno,  $\beta$  - pineno e linalol (LORENZI; MATOS, 2008). O componente químico dos óleos essenciais de *Aloysia* spp de maior interesse das indústrias em geral é o citral, substância que confere grande importância ao seu óleo. Este composto é usado na síntese de ionona,  $\beta$  - caroteno, vitamina A, além disso, este composto possui grande atividade leishmanicida (SANTIN *et al.*, 2009; PROCHNOW, 2015).

No gênero *Lantana* spp é relatado que o óleo essencial obtido das folhas das diversas espécie é rico em compostos fenólicos e triterpenóides, com predominância de flavonóides. Os principais constituintes frequentemente relatados são biciclogermacreno, valenceno, germacreno D, linalol,  $\alpha$  - humuleno e  $\beta$  - cariofileno (COSTA *et al.*, 2009;

BARROS, 2016). Esses compostos e suas interações são indicadas por Barros (2016) como um eficaz tripanocida para as formas amastigotas, epimastigotas e tripomastigotas de *Trypanosoma cruzi*.

As espécies pertencentes ao gênero *Stachytarpheta* spp são conhecidas e difundidas popularmente por apresentarem efeitos gastoprotetores, antimicrobianos e antiinflamatórios. A composição química de seus óleos essenciais e extratos brutos constituem-se principalmente de compostos fenólicos, alcaloides, glicosídeos, taninos, flavonoides e terpenoides (HAMMER; JOHNS, 1993; SCHAPOVAL *et al.*, 1998). Segundo Sá (2016) muitos destes compostos apresentam grande eficácia leishmanicida, destacando-se os verbascosídeos e isoverbascosídeos, ácido ursólico, entre outros.

### **3.7 Uso de óleos essenciais em doenças negligenciadas**

O Brasil é um país onde o uso de plantas medicinais para cura e alívio de sinais e sintomas de doenças é bastante recorrente (PRADO, 2014). Diante disso o Ministério da Saúde por meio da Portaria nº 971 de 03 de maio de 2006, instituiu a Política Nacional de Prática Integrativas e Complementares (PNPIC) a qual deve ser empregada pelo Sistema Único de Saúde (SUS) (BRASIL, 2006).

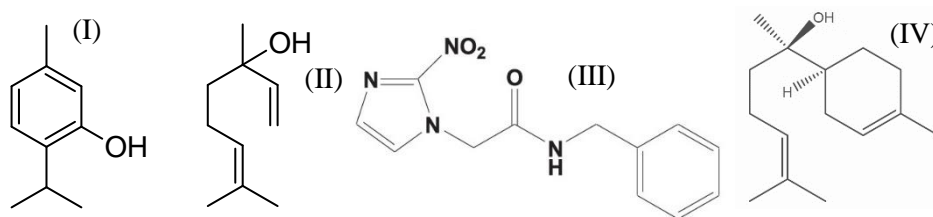
Esta Política tem por objetivo a amplificação do uso terapêutico aos pacientes do SUS, garantindo acesso a plantas e a serviços fitoterápicos, assegurando sua efetividade e normatizando o Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. Este programa foi formulado para permitir que os brasileiros obtenham e utilizem plantas medicinais e fitoterápicas para o uso sustentável da biodiversidade (BRASIL, 2006).

Apesar do pleno conhecimento de que o homem faz uso das plantas para fins medicinais, a ausência de novos fármacos eficazes que possam ser utilizados contra cepas resistentes de parasitas, promove uma forte demanda por produtos naturais, principalmente para as populações mais pobres e mais afetadas que estão continuamente sob risco dessas doenças (LUNA *et al.*, 2019).

Vários compostos ativos de óleos essenciais possuem atividades biológicas

equipotenciais às dos poucos fármacos comerciais disponíveis, alguns destes podem ser observados na Figura 6 a seguir. Estes ativos possuem boas margens de segurança, sugerindo que o uso popular não pode ser negligenciado. Podendo ser citados o timol (I), linalol (II) com ação semelhante ao benzonidazol (III), usado no tratamento de Doença de Chagas, bem como  $\alpha$ -bisabolol (IV) com ação semelhante a pentamidina um medicamento antileishmania (LUNA *et al.*, 2019).

**Figura 6.** Representação de estruturas de compostos ativos de óleos essenciais e fármacos.



**Fonte:** ADAMS, 2017; DIAS *et al.*, 2009;

Segundo Rojas, Palacios e Ronceros (2012), o óleo essencial de *Aloysia triphylla* Britton apresentou atividade contra as formas epimastigotas, tripomastigotas e amastigotas de *Trypanosoma cruzi*, sendo considerado um forte candidato para estudos do uso de seus componentes para o desenvolvimento de um novo fármaco para o tratamento da doença de Chagas.

Um medicamento eficaz para o tratamento da Doença de Chagas deve apresentar como requisito a cura parasitológica nos casos agudos e crônicos; não produzir efeitos colaterais importantes, além de não induzir resistência parasitológica; ter baixo potencial de alteração em material genético, anomalia fetal e de danos no músculo cardíaco, visto que o coração é o primeiro órgão a ser afetado na doença de Chagas; ser barata, de fácil aplicação e acessível aos pacientes, devendo atuar sobre as formas tripomastigotas e principalmente as amastigotas apresentando atividade contra cepas de *T. cruzi* (BUCKNER; NAVABI, 2010; URBINA; DO CAMPO, 2003).

O sesquiterpeno  $\alpha$ -bisabolol foi isolado pela primeira vez em 1951 nos óleos essenciais provenientes de flores de *Matricaria chamomila* pertencente à família *Asteraceae* (SOUZA *et al.*, 2020). Recentemente este sesquiterpeno foi encontrado também em concentrações consideráveis nos óleos essenciais extraídos das partes aéreas da verbenácea *Lantana achyranthifolia* Desf. (HERNÁNDEZ *et al.*, 2005).

A eficácia do  $\alpha$ -bisabolol contra a leishmaniose vem sendo estudada ao longo dos anos e teve sua ação comparada a pentamidina, medicamento antileishmania (LUNA *et al.*, 2019). Além disso Morales-Yuste *et al.* (2010) em seus ensaios *in vitro* comprovou que óleos essenciais que possuem  $\alpha$ -bisabolol em sua composição são capazes de eliminar 100% das formas promastigotas do tripanossomídeo *Leishmania*, forma morfológica que se hospeda em seres invertebrados e servem como vetor da doença.

Em relação ao Dengue, o timol encontrado em grandes concentrações no óleo essencial extraído das folhas aromáticas de *Lippia sidoides* apresentou grande eficácia na extinção das formas larvicidas de *Aedes aegypti*, chegando a eliminar 100% das larvas em 10 minutos de exposição. Por apresentar grande possibilidade de interação com outros componentes químicos, este óleo essencial pode ser usado como prevenção incorporado a inseticidas ou em formulações que possam funcionar como alternativa natural ao combate das larvas do mosquito (COSTA *et al.*, 2005).

O estudo dos compostos ativos e seu isolamento é importante ainda que um composto esteja em pequenas concentrações, pois, segundo Galindo, Pultrini e Costa (2010) a concentração de um composto em maior ou menor proporção em um determinado óleo essencial, não indica a eficácia de sua atividade. Milezzi (2014) afirma ainda que os constituintes ativos de óleos essenciais podem ser encontrados em pequenas concentrações, porém sua ação pode decorrer de ações sinérgicas entre outros compostos.

Para avaliar a eficácia e a viabilidade de desenvolvimento de um novo fármaco a partir de um óleo essencial ou metabólito isolado é necessário que estes passem por diversos testes *in vitro* e *in vivo* e seja comparado a um fármaco de referência utilizado para o tratamento na doença pesquisada. Por meio destes testes é avaliado o índice de Concentração Inibitória Média (IC<sub>50</sub>) e o índice de Concentração Citotóxica Média (CC<sub>50</sub>) estes índices tem seus valores expressos em  $\mu\text{g.mL}^{-1}$  (FUNARI *et al.*, 2016).

Estes índices são os parâmetros indicatórios de que determinado óleo ou composto pode ser utilizado sem riscos para o sistema humano ao tratar determinada doença (FUNARI *et al.*, 2016). A Concentração Inibitória Média (IC<sub>50</sub>) refere-se à concentração necessária para

inibir ou extinguir pela metade uma população de agentes infecciosos sejam bactérias, fungos, parasitas ou vírus. Dessa forma quanto menor for o valor  $IC_{50}$ , maior sua eficácia, indicando que é necessária uma concentração pequena do composto pesquisado para tratar determinada doença (MINHO; GASPAR; DOMINGUES, 2016; SIMÕES *et al.*, 2017).

A Concentração Citotóxica Média ( $CC_{50}$ ) refere-se à concentração de um determinado composto, ao qual uma célula de mamífero pode ser exposta sem que haja grande alteração ou morte celular. Assim, quanto maior o valor de  $CC_{50}$  maior a viabilidade de uso. Um valor alto de  $CC_{50}$  sugere a necessidade de exposição a doses muito altas do composto analisado para que haja algum tipo de alteração. Os valores de  $IC_{50}$  e  $CC_{50}$  devem, portanto, apresentarem valores distantes e inversamente proporcionais para garantir o desenvolvimento de um fármaco eficaz e não tóxico. Além destas, alguns testes podem avaliar a Dose Letal Média ( $LD_{50}$ ) e a Concentração Letal Média ( $LC_{50}$ ), que indicam a quantidade de substância que pode causar a morte de uma população após exibição (MINHO; GASPAR; DOMINGUES, 2016; SIMÕES *et al.*, 2017).

## 4 METODOLOGIA

A metodologia utilizada para a elaboração deste trabalho foi a pesquisa bibliográfica do tipo exploratória, realizada de forma sistemática de acordo com o protocolo Prisma (SHAMSEER *et al*, 2015), através de consulta e análise de contribuições científicas já existentes, sendo feito o levantamento da literatura publicada, documentos eletrônicos e manuais disponibilizados pelo governo federal e pela OMS.

Foram realizadas buscas em bases de dados como SciELO, Elsevier, Hindawi, PubMed, ARCA.Fiocruz, Google Acadêmico, Portal de Periódicos CAPES, Teses.USP, Repositório.UFPA (RIUFPA), por meio da biblioteca virtual usando os seguintes termos: “doenças negligenciadas”, “doença de chagas”, “leishmaniose”, “dengue”, “óleos essenciais”, “farmacognosia”, sendo realizada a busca com os termos isolados ou combinados e escritos em língua portuguesa, inglesa ou espanhola.

Como critérios de inclusão foram utilizados artigos, monografias, teses, dissertações e documentos oficiais escritos em português, inglês ou espanhol, que tenham disponibilidade de textos completos em plataformas eletrônicas e que tenham sido publicados em periódicos nacionais ou internacionais, sendo os critérios de exclusão livros, capítulos de livros e documentos de circulação exclusiva em meio eletrônico tais como, sites e blogs.

A pesquisa foi realizada entre os anos de 2020 e 2021 com delimitação temporal para os últimos 10 anos, com o objetivo de compilar dados do que há de mais recente em relação a pesquisas e atualizações farmacológicas, química medicinal e biotecnológicas referentes a óleos essenciais com potencial uso em doenças negligenciadas na Amazônia, tanto para tratamento, quanto para combate e prevenção.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 Óleos De Verbenáceas Com Potencial Uso Em Doença De Chagas

O interesse em identificar novos compostos que possam contribuir e mediar o preparo e desenvolvimentos de novos fármacos relacionados ao tratamento da Doença de Chagas, tem levado pesquisadores a estudar a diversidade bioquímica de várias famílias de plantas que possuam atividade tripanocida.

Neste levantamento, foram analisados 41 trabalhos que indicam óleos essenciais de verbenáceas com potenciais para este desenvolvimento. O Quadro 2 relaciona os óleos essenciais com seus determinados compostos ativos com atividade tripanocida, comprovados por meio de testes *in vitro* frente as formas parasitárias de *Trypanosoma cruzi*.

**Quadro 2.** Óleos essenciais de verbenáceas com ação antichagásica.

Gênero	Composto ativo	Forma parasitária	Referência
<i>Aloysia triphylla</i>	$\alpha$ -pineno; citral	amastigotas, epimastigotas e tripomastigotas	Rojas; Palacios; Ronceros (2012); Sobral-Souza (2014); Armas <i>et al.</i> (2015); Silva (2015); Borges <i>et al.</i> (2018); Carvalho (2019)
<i>Lippia graveolens</i>	linalol, carvacrol	Epimastigotas	Molina-Garza <i>et al.</i> (2014); Oliveira (2014)
<i>Lippia origanoides</i> ; <i>Lippia sidoides</i> ; <i>Lippia macrophylla</i>	$\alpha$ – pineno; 1,8 – cineol; carvacrol; $\alpha$ – copaeno; $\beta$ – cariofileno; linalol; timol; $\alpha$ – terpineol	amastigotas, epimastigotas e tripomastigotas	Araújo <i>et al.</i> (2010); Gomes (2011); Borges <i>et al.</i> (2012); Ribeiro (2013); Sarto e Junior (2014); Moretti (2015); Camillo (2016); Souza <i>et al.</i> (2017); Oliveira (2019); Luna <i>et al.</i> (2019); Melo (2020)
<i>Lippia thymoides</i>	timol; $\beta$ – cariofileno	Epimastigotas	Silva (2012); Silva (2019); Nascimento (2021)
<i>Lippia alba</i> ; <i>Lippia citriodora</i> ; <i>Lippia micromera</i> ; <i>Lippia dulcis</i>	timol; carvacrol; geraniol; citral	amastigotas, epimastigotas, tripomastigotas	Escobar (2010); Moreno <i>et al.</i> (2018)
<i>Lantana câmara</i>	ácido betulínico; $\beta$ - cariofileno	epimastigotas	Barros <i>et al.</i> (2016); Onofre (2015); Barros (2016); Sousa (2017)
<i>Lippia lupulina</i> ; <i>Lippia integrifolia</i> ; <i>Lippia gracilis</i>	ácido oleanónico; lapachona; $\beta$ – lapachona; timol; carvacrol	amastigotas, epimastigotas e tripomastigotas	Ferreira (2010); Alves (2011); Sülsen (2011); Franco (2012); Funari <i>et al.</i> (2012); Alvarez (2019); Garcia – Huertas, Cardona – Castro (2021)
<i>Junellia aspera</i>	ácido oleanónico; ácido ursólico	amastigotas, epimastigotas e tripomastigotas	Jesus <i>et al.</i> (2015)
<i>Lantana hispida</i>	ácido oleanónico; ácido ursólico	amastigotas, epimastigotas e tripomastigotas	Jesus <i>et al.</i> (2015)

<i>Stachytarpheta cayennensis</i>	ácido ursólico; ácido oleanónico; timol	amastigotas, epimastigotas e tripomastigotas	López – Hortas <i>et al.</i> (2018); Tovar <i>et al.</i> (2019); Ungogo <i>et al.</i> (2020)
<i>Acantholippia seriphioides</i>	Não informado pelos autores	ação repelente – anti <i>Triatoma infestans</i>	Lima <i>et al.</i> (2011)

**Fonte:** Autoria Própria

O óleo essencial de *Aloysia triphylla* apresentou atividade anti *Trypanossoma cruzi* (ROJAS; PALACIOS; RONCEROS, 2012). Um dos principais componentes deste óleo é o  $\alpha$ -pineno, sua estrutura é representada na Figura 7 abaixo. Este composto ativo foi identificado como eficaz em ensaios contra as formas amastigotas, epimastigotas e tripomastigotas de *T. cruzi* por Sobral-Sousa (2014), Silva (2015), Borges *et al* (2018) e Carvalho (2019), todos os ensaios apresentando atividade tripanocida acima de 85% em concentrações de 250 mg/Kg.

**Figura 7.** Representação estrutural do  $\alpha$ -pineno



**Fonte:** ADAMS, 2017.

A atividade tripanocida do composto químico citral proveniente do óleo essencial de *Aloysia triphylla* foi testado por Armas e seus coautores (2015) por meio de testes *in vivo* em camundongos. Este composto foi testado em comparação ao Benzonidazol, fármaco usado para tratamento da Doença de Chagas. Os camundongos foram infectados pelo *Trypanossoma cruzi* e expostos a concentrações de 50, 150 e 300 mg/kg do composto citral obtendo redução de 68% na parasitemia após 28 dias de exposição.

Espécies de *Lippia* tem seus óleos essenciais referidos como eficazes antitripanosomais, extinguido em até 100% as formas infectantes dos tripanossomídeos (CAMILLO, 2016). *Lippia graveolens* apresentam eficácia antitripanosomal para as formas epimastigotas (MOLINA-GARZA *et al.*, 2014; OLIVEIRA, 2014). Para as três formas infectantes (amastigota, epimastigotas e tripomastigotas) as espécies, *Lippia organoides*

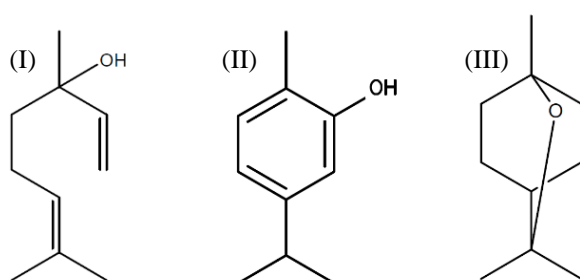
(BORGES *et al.*, 2012), *Lippia sidoides* (BORGES *et al.*, 2012), e *Lippia macrophylla* (SOUZA *et al.*, 2017) apresentaram atividade eficaz na extinção destas formas do protozoário.

Ribeiro (2013) relata que o óleo essencial de *Lippia origanoides* possui grandes concentrações de  $\alpha$  – pineno, 1,8 – cineol, carvacrol,  $\alpha$  – copaeno,  $\beta$  – cariofileno, linalol, timol e  $\alpha$  – terpineol. Segundo Souza (2015), a atividade tripanocida do óleo essencial de *L. origanoides* é atribuída a sua composição química, principalmente a ação sinérgica de carvacrol e timol, as quais apresentam grande atividade anti-tripanosoma.

Melo e colaboradores (2020) avaliaram a atividade tripanocida dos óleos essenciais de *Lippia origanoides* e *L. sidoides* porém com testes intracelulares e macrofágicos. Nestes ensaios demonstraram a redução significativa na porcentagem de macrofágos infectados e no número de parasitas intracelulares, mostrando também alterações morfológicas e perda de viabilidade e morte celular nas formas amastigotas, epimastigotas e tripomastigotas de *Trypanosoma cruzi*. A taxa de redução total para ambos os óleos foi 97.5% e entre os principais constituintes destes óleos são timol e carvacrol.

A atividade contra o protozoário *Trypanosoma cruzi* está relacionada as concentrações de linalol (I) presentes nos óleos essenciais das espécies de *Lippia*, reiterado pelos estudos de Oliveira (2019). Além disso, Borges *et al.* (2012) e Souza *et al.* (2017) destacaram as concentrações de timol,  $\alpha$ -pineno, carvacrol (II) e 1,8-cineol (III), presentes no óleo, como responsáveis pela atividade tripanocida dos referidos óleos (CAMILLO, 2016). Estes compostos são representados na Figura 8, a seguir.

**Figura 8.** Representação de estruturas de compostos ativos encontrados em óleos essenciais do gênero *Lippia* relacionados à atividade tripanocida.



**Fonte:** CAMARGO; VASCONCELOS, 2015; SHARIFI-RAD *et al.*, 2018; SAMPATH *et al.*, 2018.

Luna *et al.* (2019) identificou que o mecanismo de ação e atividade tripanocida do timol e linalol era semelhante ao do benzonidazol, fármaco comumente usado no tratamento da Doença de Chagas. A eficácia do 1,8-cineol é referida como segura por Araújo *et al.* (2010), Gomes (2011), Sarto e Junior (2014). Moretti (2015) além de demonstrar a eficácia tripanocida do 1,8-cineol, afirma que a adição de óleos essenciais que contenham esse composto ativo em inseticidas podem atuar diretamente no controle e combate dos vetores da doença.

Os efeitos tripanocidas do carvacrol também foram identificados em espécies de *Lippia*, principalmente em *Lippia graveolens*, sua atividade inclusive foi comprovada em um ensaio pré-clínico para desenvolvimento e produção de novos fármacos para doenças negligenciadas como a Doença de Chagas (OLIVEIRA, 2014).

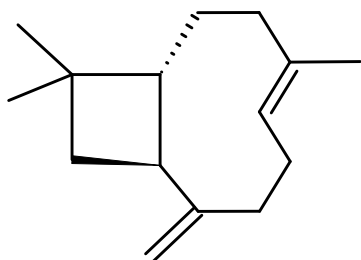
Além destes, o óleo essencial das flores e folhas de *Lippia thymoides* também apresentam atividade tripanocida na forma epimastigotas do protozoário, tendo como componente majoritário o timol e  $\beta$  – cariofileno (SILVA, 2012; SILVA, 2019, NASCIMENTO, 2021). Os óleos essenciais de *Lippia alba*, *Lippia citriodora*, *Lippia micromera* e *Lippia dulcis* também apresentaram atividade tripanocida para as formas epimastigotas e amastigotas de *T. cruzi* tendo como principais constituintes dos óleos o timol e carvacrol (ESCOBAR *et al.* 2010).

Os bioensaios de Escobar e colaboradores (2010) da atividade tripanocida do óleo essencial de *Lippia alba* apresentaram índice de concentração inibitória média (IC<sub>50</sub>) de 5.5  $\mu\text{g.mL}^{-1}$  para as formas amastigotas e de 12.2  $\mu\text{g.mL}^{-1}$  para as formas epimastigotas. Entretanto Moreno e coautores (2018) avaliaram a eficácia tripanocida do óleo essencial de *L. alba* por quimiotipo. O quimiotipo I (timol) corroborou os estudos de Escobar *et al.* (2010) e ainda identificou atividade tripanocida também para as formas tripomastigotas com IC<sub>50</sub> de 14.22  $\mu\text{g.mL}^{-1}$ , entretanto o quimiotipo II (geraniol) apresentou IC<sub>50</sub> 88.45  $\mu\text{g.mL}^{-1}$  e o quimiotipo III (citral) IC<sub>50</sub> de 8.8  $\mu\text{g.mL}^{-1}$  para as mesmas formas infectantes, sendo este último o quimiotipo mais eficaz.

Uma espécie pouco citada na literatura como eficaz para atividade tripanocida é a *Lantana camara*, entretanto Barros *et al.* (2016) identificou sua atividade como eficaz para as formas epimastigotas e na caracterização química do óleo essencial identificou expressivas

concentrações de  $\beta$  – cariofileno, mostrados na Figura 9 a seguir, bem como de ácido betulínico. Estes compostos foram estudados e assinalados como ótimos tripanocidas, bem como potenciais compostos para preparo e desenvolvimento de novos fármacos para tratamento de doença de chagas. Vale ressaltar ainda que o ácido betulínico já é utilizado atualmente em antirretrovirais e antimaláricos (ONOFRE, 2015; BARROS, 2016; SOUSA, 2017).

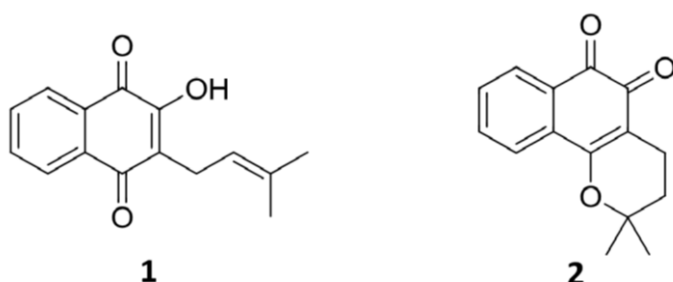
**Figura 9.**  $\beta$  – cariofileno



**Fonte:** FRANCOMANO *et al.*, 2019.

Duas espécies do gênero *Lippia* chamam atenção devido a sua eficácia tripanocida e a composição química de seus óleos. As espécies *Lippia lupulina* e *Lippia integrifolia* além de apresentarem grande eficácia na inibição de novos protozoários e terem atividade tripanocida para as três formas infectantes de *T. cruzi* possuem em sua composição oleica concentrações consideráveis das naftoquinonas lapachona (1) e  $\beta$  – lapachona (2) (ALVES, 2011; SÜLSEN, 2012), cuja estruturas podem ser observadas na Figura 10, a seguir.

**Figura 10.** Estruturas da Lapachona e  $\beta$  – lapachona.



**Fonte:** FERREIRA *et al.* (2010)

Ferreira *et al.* (2010) em sua revisão apontou diversos ensaios que indicavam a lapachona e  $\beta$  – lapachona como compostos com grande potencial para substituir o benzonidazol, não só pela eficácia tripanocida, mas pela baixa toxicidade apresentada. Após

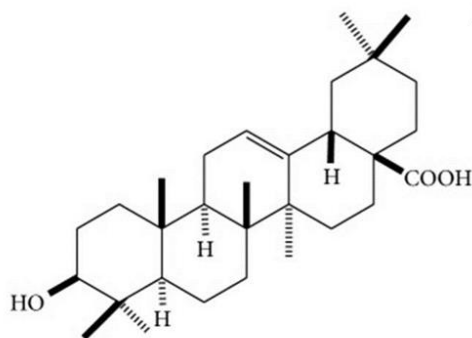
identificação dos compostos nos óleos essenciais de *Lippia gracillis* (FRANCO, 2012), *Lippia lupulina* e *Lippia integrifolia* por Alves (2011) e posteriormente por Sülsen (2012), várias pesquisas avaliaram estes óleos e suas ações.

Franco (2012) apontou o óleo essencial de *Lippia gracillis* como uma fonte direta de timol, carvacrol e  $\beta$  – lapachona, apresentando três dos principais componentes com maior atividade paras as formas infectantes de *Trypanossoma cruzi*. Além disso avaliou a atividade antioxidante dos mesmos demonstrando efeito tóxico muito menor que as dos atuais fármacos utilizados no tratamento da doença de chagas, o qual apresentou baixas taxas de alteração celular e boa preservação macrofágica.

Segundo Funari *et al.* (2016) os óleos essenciais de diferentes partes de *Lippia lupulina* apresentam composições e atividades tripanocidas diferentes, mostrando que o óleo essencial obtido das flores e folhas, os quais apresentam concentrações de lapachona e  $\beta$  – lapachona, apresentam média de concentração inibitória média (IC<sub>50</sub>) >20.0  $\mu\text{g.mL}^{-1}$  na amostra *in vitro* para as formas infectantes de *T. cruzi*. Enquanto o óleo obtido das raízes e caules, que não apresentam os compostos citados, apresentaram IC<sub>50</sub> de 85.5  $\mu\text{g.mL}^{-1}$  e 30.0  $\mu\text{g.mL}^{-1}$  respectivamente, mostrando queda na atividade tripanocida.

Além da  $\beta$  – lapachona, Funari *et al.* (2016) também apresenta a atividade tripanocida do ácido oleanônico (Figura 11) isolado do óleo essencial de *Lippia lupulina*. Essa atividade correspondente a este composto também é avaliado por Almeida *et al.* (2018), onde apresenta extinção de até 100% da cultura *in vitro* das formas amastigotas, epimastigotas e tripomastigotas de *Trypanossoma cruzi*.

**Figura 11.** Ácido Oleanonico

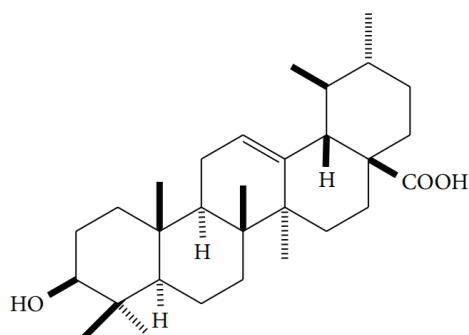


**Fonte:** JESUS, 2015.

O óleo essencial de *Lippia integrifolia* apresenta também concentrações consideráveis de ácido oleanônico e  $\beta$  – lapachona, sua atividade tripanocida foi identificada por Sülsen (2012), reavaliada e comprovada por Alvarez (2019) e García-Huertas e Cardona-Castro (2021) os quais mostram que o uso do óleo essencial desta espécie tem potencial promissor para o desenvolvimento de uma droga antichagássica devido a eficácia tripanocida aliada a baixa toxicidade de sua ação.

O ácido oleanônico também foi identificado nos óleos essenciais das folhas de *Junellia aspera* e *Lantana hispida* apresentando quantidades consideráveis de em sua composição, além deste composto apresenta também cerca de 16% em sua composição de ácido ursólico, composto visto na Figura 12, a seguir. O ácido ursólico teve sua atividade tripanocida testada e avaliada mediante comparação com benzonidazol, apresentando  $IC_{50}$  de aproximadamente  $23.0 \mu\text{g.mL}^{-1}$  de amostra para as formas infectantes (JESUS *et al.*, 2015).

**Figura 12.** Ácido ursólico



**Fonte:** JESUS *et al.* (2015).

O óleo essencial de *Stachytarpheta cayennensis* é apresentado como ativo tripanocida para as formas epimastigotas de *Trypanosoma cruzi* por Tovar e colaboradores (2019) por meio de método bioquímico-colorimétrico, chegando a apresentar controle inibitório de  $10 \mu\text{g/mL}$  de amostra, representando aproximadamente 90% de extinção das formas. Ungogo *et al.* (2020) confirmou a eficácia tripanocida do óleo para as formas epimastigotas e apresentou novos estudos afirmando sua eficácia tripanocida também para as demais formas infectantes.

O óleo essencial de *Stachytarpheta cayennensis* é rico em ácido ursólico, principalmente o extrato oleico obtido de suas flores. Também apresenta em sua composição

quantidades significativas de ácido oleanónico e timol, sendo esses os principais responsáveis pela atividade e eficácia tripanocida do óleo essencial da referida verbenácea (LÓPEZ-HORTAS *et al.*, 2018; UNGOGO *et al.*, 2020).

Segundo Kashyap, Tuli e Sharma (2019), o ácido ursólico possui três dos principais requisitos para o desenvolvimento de um novo fármaco antichagássico os quais são capacidade de cura parasitária, baixo potencial de alteração genética e, a principal, apresenta funções cardioprotetoras, visto que o coração é um dos órgãos mais afetados na Doença de Chagas, um composto com essa função é essencial para potencial desenvolvimento de uma droga eficaz para o tratamento da doença.

Além dos estudos da atividade tripanocida para as forma infectantes, foi encontrado uma referência tratando a atividade preventiva. A atividade preventiva é apresentada no óleo essencial de *Acantholippia seriphioides* mostrando eficácia na ação repelente de mosquitos da espécie *Triatoma infestans*, o barbeiro, hospedeiro e vetor do protozoário responsável por causar a Doença de Chagas (LIMA *et al.*, 2011).

## 5.2 Óleos De Verbenáceas Com Potencial Uso Em Leishmaniose

A Leishmaniose apesar de ser classificada como doença negligenciada tem levado pesquisadores, mesmo sem muitos investimentos, a procurarem novos compostos que possam ser usados para produção de fármacos eficazes para o tratamento da doença. Neste cenário, o estudo relacionado a óleos essenciais que possuam composição química que tenha atividade leishmanicida é promissor.

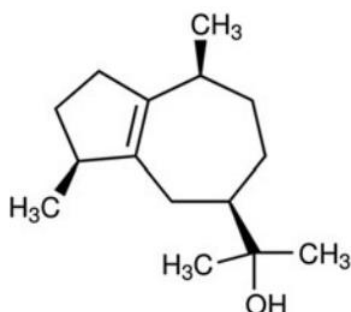
Foram analisados 19 trabalhos que direcionam os óleos essenciais de verbenáceas com potenciais para desenvolvimento de novos fármacos. O Quadro 3, a seguir (p. 41), relaciona os óleos essenciais com seus determinados compostos ativos com atividade leishmanicida, comprovados por meio de testes *in vitro* frente as formas amastigotas e promastigotas do protozoário.

**Quadro 3.** Óleos essenciais de verbenáceas com potencial antileishmania

<b>Gênero</b>	<b>Composto ativo</b>	<b>Referência</b>
<i>Aloysia gratíssima</i>	guaaiol	Garcia <i>et al.</i> (2018); Risso, Suárez e Posadaz (2021).
<i>Citharexylum spinosum</i>	durantosídeo	Apinosorpas (2017)
<i>Lantana camara</i>	ácido oleanónico; ácido ursólico; lantadeno A; ácido lantanílico; carvacrol; timol	Filho <i>et al.</i> (2010); Begum <i>et al.</i> (2014); Belem <i>et al.</i> (2015); Jesus (2015); Lago <i>et al.</i> (2015); Jesus <i>et al.</i> (2020)
<i>Lantana achyranthifolia</i>	$\alpha$ – bisabolol; carvacrol; timol	Rottini <i>et al.</i> (2015); Youssefi <i>et al.</i> (2019)
<i>Lippia lupulina</i>	ácido oleanónico	Funari <i>et al.</i> (2016)
<i>Lippia sidoides</i>	$\rho$ – cimeno; citral; mirceno	Medeiros <i>et al.</i> (2011); Raj <i>et al.</i> (2020)
<i>Lippia gracillis</i>	timol; $\beta$ – cariofileno; $\rho$ – cimeno; carvacrol	Hellmann, Marchesan e Velasquez (2018)
<i>Lippia organoides</i>	timol; carvacrol	Neira <i>et al.</i> (2018)
<i>Stachytarpheta cayennensis</i>	ácido clorogênico; ácido cafeico; ácido rosmarínico; isoverbascosídeos; ácido criptoclorogênico	Sá (2016); Maquiaveli <i>et al.</i> (2016); Silva <i>et al.</i> (2019)

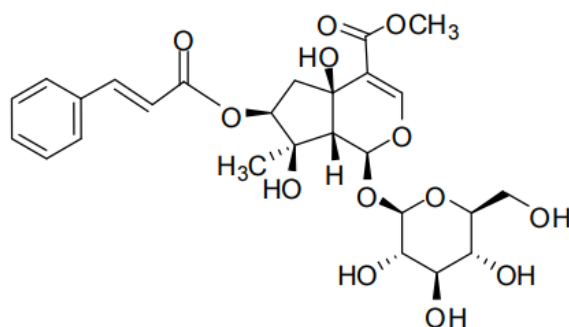
**Fonte:** Autoria Própria

O óleo essencial das partes aéreas de *Aloysia gratíssima* possui como composto de maior importância na pesquisa o sesquiterpeno guaaiol, visto na Figura 13 abaixo. Esse álcool é responsável por uma grande atividade antimicrobiana e foi testada também em atividade leishmanicida para as formas amastigotas e promastigotas de *Leishmania amazonensis*. A concentração inibitória média para as formas amastigotas e promastigotas foram de 0.16  $\mu\text{g.mL}^{-1}$  e 0.01  $\mu\text{g.mL}^{-1}$  respectivamente, apresentando eficácia bem melhores comparadas à Anfotericina B e Antimoniato de meglumina os quais apresentam  $\text{IC}_{50}$  1.0  $\mu\text{g.mL}^{-1}$  e 9.8  $\mu\text{g.mL}^{-1}$  respectivamente (GARCIA *et al.*, 2018; RISSO; SÚAREZ; POSADAZ, 2021).

**Figura 13.** Guaiol

**Fonte:** Garcia *et al.*, 2018.

Apisornopas (2017), isolou do óleo essencial de *Citharexylum spinosum* L. um glicosídeo iridoide denominado de duranteosídeo, cuja estrutura química é mostrada na Figura 14 abaixo. Este glicosídeo apresentou atividade anti-leishmania impedindo o crescimento de formas amastigotas e promastigotas do parasito *Leishmania major* e *L. chagassi*.

**Figura 14.** Duranteosídeo isolado do óleo essencial de *Citharexylum spinosum* L.

**Fonte:** APISORNOPAS (2017).

Begum e colaboradores (2014) isolaram oito triterpenos do óleo essencial de *Lantana camara* para avaliar seu potencial anti-leishmania na espécie *Leishmania major* em comparação com os fármacos Anfotericina B e Pentamidina. Os triterpenos isolados são ácido lantanílico (1), ácido lantóico (2), ácido oleanônico (3), ácido ursólico (4), lantadeno A (5), ácido betulínico (6), ácido lantanílico (7) e ácido camarínico (8) e podem ser vistos na Figura 15 a seguir (p.44), enquanto a concentração inibitória média (IC<sub>50</sub>) por composto pode ser observada na Tabela 1, a seguir (p.43).

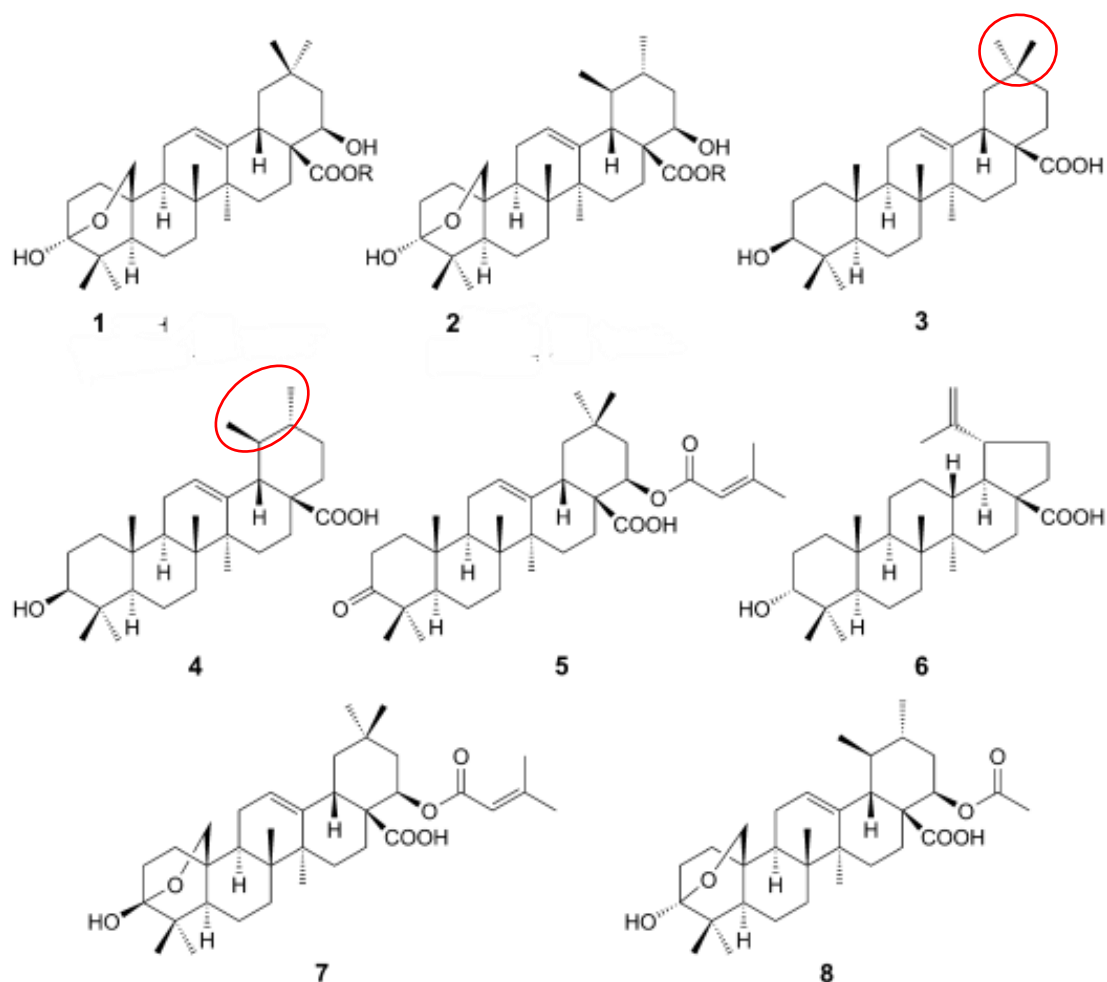
**Tabela 1.** Atividade leishmanicida de compostos triterpenos isolados do óleo essencial de *Lantana camara*.

<i>Triterpeno</i>	<i>IC<sub>50</sub> (μg.mL<sup>-1</sup>)</i>	<i>Eficácia</i>
(1) Ácido lantanínico	164.0 μg.mL <sup>-1</sup>	Não Eficaz
(2) Ácido lantóico	97.0 μg.mL <sup>-1</sup>	Não Eficaz
(3) Ácido oleanónico	53.0 μg.mL <sup>-1</sup>	Eficácia Moderada
(4) Ácido ursólico	12.4 μg.mL <sup>-1</sup>	Eficaz
(5) Lantadeno A	20.4 μg.mL <sup>-1</sup>	Eficaz
(6) Ácido betulínico	101.0 μg.mL <sup>-1</sup>	Não Eficaz
(7) Ácido lantanílico	21.3 μg.mL <sup>-1</sup>	Eficaz
(8) Ácido camarínico	89.0 μg.mL <sup>-1</sup>	Não Eficaz
<i>Fármaco de Referência</i>	<i>Valor IC<sub>50</sub> de Referência</i>	
Anfotericina B	1.20 μg.mL <sup>-1</sup>	
Pentamidina	15.0 μg.mL <sup>-1</sup>	

**Fonte:** Próprio autor com base nos dados de Begum *et al.* (2014)

Com base nos dados da Tabela 1, acima, é possível observar que os compostos ácido ursólico, lantadeno A e ácido lantanílico apresentam boa atividade leishmanicida, enquanto o ácido oleanónico apresenta eficácia moderada. Esses resultados demonstram potencial farmacológico para que os compostos sejam utilizados no desenvolvimento de novos fármacos, sejam isolados, ou em interação com compostos já utilizados no tratamento de leishmaniose (BEGUM *et al.*, 2014).

**Figura 15.** Triterpenos isolados do óleo essencial de *Lantana camara*.



**Fonte:** Begum *et al.*, 2014.

O ácido ursólico e ácido oleanólico foram testados também por Lago e colaboradores (2015) para *Leishmania amazonensis*, entretanto foram isolados e purificados via extrato etanólico de *Lantana camara* e comparado com os fármacos Pentostam e Antimoniato de Meglumina apresentando resultados de  $IC_{50}$  de  $10 \mu\text{g.mL}^{-1}$  para o ácido ursólico e  $5 \mu\text{g.mL}^{-1}$  para o ácido oleanónico. Os valores de  $IC_{50}$  para os fármacos utilizados como padrão são de  $10 \mu\text{g.mL}^{-1}$  e  $9.8 \mu\text{g.mL}^{-1}$  respectivamente.

Jesus (2015) avaliou a atividade leishmanicida do ácido ursólico (AU) e ácido oleanólico (AO) em camundongos infectados com o protozoário *Leishmania chagassi*. Um grupo de camundongos foi submetido a tratamento com AU e AO de 1 mg/kg e 2 mg/kg enquanto outro grupo era tratado com Anfotericina B 5 mg/kg. Foi avaliado também atividade citotóxica no baço e fígado para avaliar o potencial terapêutico.

O ácido ursólico apresentou atividade leishmanicida com eliminação das formas promastigotas do protozoário e  $IC_{50}$   $1.8 \mu\text{g.mL}^{-1}$  enquanto o AO não apresentou eliminação, porém impediu o crescimento da colônia. Nenhuma das amostras apresentou alteração hepática. Esta diferença entre o AU e AO é ocasionada pela diferença da posição do grupo metila, circuladas em vermelho nas estruturas 3 e 4, observadas na Figura 15 (p.43). Os camundongos tratados com Anfotericina B apresentaram pequenas lesões hepáticas e  $IC_{50}$  de  $1.0 \mu\text{g.mL}^{-1}$  (JESUS, 2015).

Foram também realizados testes combinando os fármacos Anfotericina B e Antimoniato de meglumina com AU isolado do óleo essencial de *Lantana camara*. Nestes testes os camundongos foram infectados com os parasitos responsáveis pela forma visceral e tegumentar da doença, *Leishmania amazonensis* e *Leishmania chagassi* respectivamente. Os camundongos infectados com a forma visceral receberam tratamento com Anfotericina B + AU associados em  $1.0 \text{ mg/kg}$ , enquanto os infectados com a forma tegumentar receberam tratamento com Antimoniato de meglumina + AU combinados em  $2.0 \text{ mg/kg}$  (JESUS *et al.*, 2020).

Os camundongos com a forma visceral da doença tratados com Anfotericina B + AU mostraram baixíssimo parasitismo hepatoesplênico, enquanto o tratamento unicamente por Anfotericina B não chega a reduzir a carga parasitária no baço. Os camundongos com a forma tegumentar tratados com Antimoniato de meglumina + AU apresentaram eliminação ativa dos parasitas na pele e melhora na lesão. Dessa forma a associação de medicamentos com compostos ativos extraídos de *Lantana camara* pode aumentar a eficiência do tratamento e diminuir a toxicidade associada aos medicamentos convencionais (JESUS *et al.*, 2020).

O sesquiterpeno  $\alpha$  – bisabolol isolado do óleo essencial de *Lantana achyranthifolia* apresenta também propriedades leishmanicida promissora, principalmente nas formas amastigotas e promastigotas de *Leishmania amazonensis*. Em testes *in vitro* em células infectadas e tratadas com  $\alpha$  – bisabolol a concentração inibitória média após 24h foi de  $8.07 \mu\text{g.mL}^{-1}$  e após 48h de  $4.26 \mu\text{g.mL}^{-1}$ . Além disso, o efeito citotóxico deste composto é comparado ao da Pentamidina utilizada no tratamento de leishmaniose (ROTTINI *et al.*, 2015).

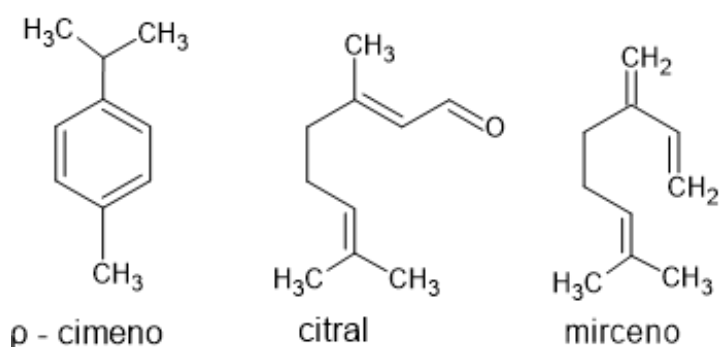
Os monoterpenos carvacrol e timol também são encontrados na composição

química do óleo essencial de *Lantana achyranthifolia* e *Lantana camara* e são relatados como compostos de atividade leishmanicida (FILHO *et al.*, 2010; BELEM, *et al.*, 2015). Testes *in vitro* mostram que as células infectadas com o protozoário *Leishmania infantum* ao serem expostas ao timol e carvacrol apresentam inibição promissora no crescimento de novos parasitos após 24 horas. Estes monoterpenos apresentaram  $IC_{50}$   $7.2 \mu\text{g.mL}^{-1}$  para o timol e  $9.8 \mu\text{g.mL}^{-1}$  para o carvacrol, mostrando eficaz atividade leishmanicida *in vitro* (YOUSSEFI *et al.*, 2019).

Funari e colaboradores (2016) destacaram a atividade leishmanicida do óleo essencial de *Lippia lupulina*. O ensaio *in vitro* mostrou que o óleo essencial e o ácido oleanônico isolado do óleo eram responsáveis por boa parte das formas promastigotas de *Leishmania amazonensis*. Os índices de inibição média foram de  $54.3 \mu\text{g.mL}^{-1}$  indicado moderada atividade leishmanicida do óleo essencial de *L. lupulina* e de  $13.6 \mu\text{g.mL}^{-1}$  para o ácido oleanônico isolado, indicando maior eficácia. Ambos foram comparados com a pentamidina que apresenta  $IC_{50}$  de  $4.0 \mu\text{g.mL}^{-1}$ .

O óleo essencial de *Lippia sidoides* é avaliado por sua característica antileishmania por Medeiros *et al.* (2011) e Raj *et al.* (2020). Os autores associam a atividade leishmanicida do óleo aos compostos encontrados na composição química do mesmo indicando interação sinérgica, principalmente o  $p$  - cimeno, citral e mirceno, os quais podem ser observados na Figura 16, abaixo. Os testes *in vitro* utilizando o óleo essencial apresentaram  $IC_{50}$   $44.0 \mu\text{g.mL}^{-1}$  indicado atividade leishmanicida moderada a eficaz.

**Figura 16.** Compostos majoritários encontrados no óleo essencial de *Lippia sidoides*



**Fonte:** RAJ *et al.* (2020)

Hellmann, Marchesan e Velasquez (2018) testaram os efeitos do óleo essencial de *Lippia gracillis* frente a amostras do parasito *Leishmania chagassi*, atestando como eficaz sua

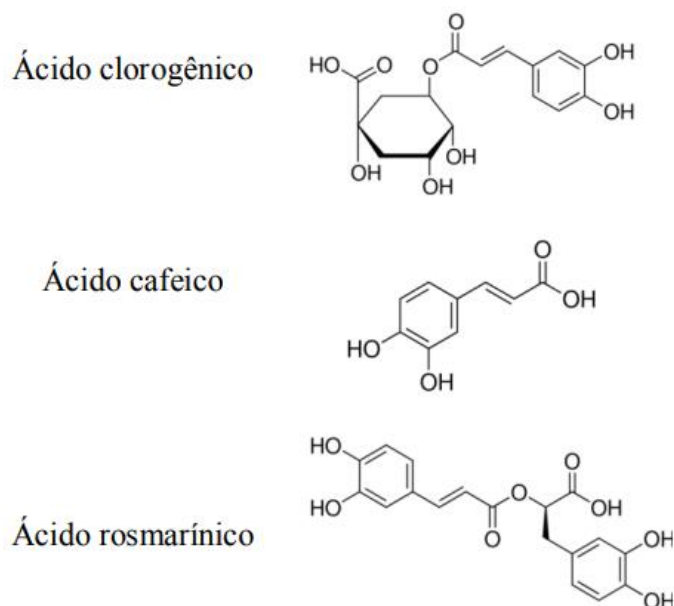
atividade leishmanicida onde as amostras que foram submetidas ao tratamento com óleo de *L. gracilis* apresentaram alteração nas propriedades da membrana plasmática do parasito causando sua ruptura e posterior morte. Essa atividade foi atribuída pelos autores pela presença do timol,  $\beta$  – cariofileno,  $\rho$  – cimeno e carvacrol em sua composição.

Neira e coautores (2018) testaram a atividade leishmanicida do óleo essencial de *Lippia organoides* para quatro quimiotipos diferentes, sendo eles o quimiotipo I – citral, quimiotipo II – timol, quimiotipo III – carvacrol, quimiotipo IV – felandreno. Os quimiotipos II e III apresentaram efeitos celulares tóxicos e causaram irritação epidérmica após a exposição. Os óleos essenciais dos quimiotipos I e IV não apresentaram reação tóxica ou alérgica e inviabilizaram as formas amastigotas e epimastigotas do parasita, demonstrando potencialidade para desenvolvimento de uma droga promissora no tratamento anti-leishmania.

Sá (2016) isolou algumas moléculas do óleo essencial de *Stachytarpheta cayennensis* para avaliar a capacidade de inibir a enzima arginase de *Leishmania amazonensis* e assim eliminar as formas promastigotas e amastigotas intracelulares a fim de potencializar a atividade leishmanicida do óleo descrita por Santos *et al.* (2009), a qual relatou como concentração de inibição média  $44.0 \mu\text{g.mL}^{-1}$  considerada moderadamente eficaz.

As moléculas isoladas foram ácido clorogênico, ácido cafeico e ácido rosmarínico, os quais podem ser vistos na Figura 17, abaixo. Estes ácidos foram avaliados em testes *in vitro* e comparados com a pentamidina. O ácido cafeico e o ácido rosmarínico apresentaram melhor inibição da enzima arginase causando morte dos parasitos em 36 horas, ambos apresentando  $\text{IC}_{50}$   $1,5 \mu\text{g.mL}^{-1}$  sendo altamente eficazes. O ácido clorogênico também foi eficaz, entretanto agiu de maneira mais lenta, apresentando morte parasitária após 72 horas e  $\text{IC}_{50}$   $3.4 \mu\text{g.mL}^{-1}$  (SÁ, 2016).

**Figura 17.** Moléculas isoladas do óleo essencial de *Stachytarpheta cayennensis*



Fonte: SÁ (2016)

Maquiaveli e colaboradores (2016) e Silva e colaboradores (2019) além de avaliarem o efeito leishmanicida do ácido clorogênico, ácido cafeico e ácido rosmarínico, avaliaram também a eficácia de mais dois compostos isolados de *Stachytarpheta cayennensis* sendo eles o ácido criptoclorogênico e isoverbascosídeo, utilizando a pentamidina como fármaco de referência. O ensaios foram feitos para avaliar o potencial inibidor da enzima arginase.

Os valores de  $IC_{50}$  para o ácido clorogênico, cafeico e rosmarínico foram equivalentes aos encontrados por Sá (2016). O  $IC_{50}$  para o ácido criptoclorogênico e para o isoverbascosídeo foram de  $11.0 \mu\text{g.mL}^{-1}$  e  $2.3 \mu\text{g.mL}^{-1}$  respectivamente. Todos os compostos indicaram alta eficácia leishmanicida e alta capacidade de inibir a enzima arginase das formas promastigotas de *Leishmania amazonensis* (MAQUIAVELI *et al.*, (2016); SILVA *et al.*, 2019).

### 5.3 Óleos De Verbenáceas Com Potencial Uso Em Dengue

Diferentemente das doenças dos tópicos anteriores, a dengue além de ser uma doença negligenciada possui muitas limitações nas áreas da pesquisa, pois por ser uma doença viral as pesquisas são voltadas para prevenir o contágio em massa seja com desenvolvimento

de repelentes e inseticidas que combatam o vetor, ou ativos para desenvolvimento de vacinas.

Nos últimos anos a pesquisa de óleos essenciais e seus derivados que atuam como repelentes ou inseticidas eficazes e não nocivos a seres vivos em geral tem ganhado notoriedade no âmbito científico. Neste levantamento foram analisados 14 trabalhos que demonstram óleos essenciais de verbenáceas com potenciais uso para criação de repelentes eficazes contra o vetor do vírus da dengue, o mosquito *Aedes aegypti*. O Quadro 4 relaciona os óleos essenciais com seus determinados compostos ativos que atuam no combate a dengue.

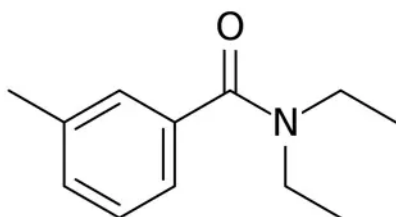
**Quadro 4.** Óleos essenciais de verbenáceas com atividade anti-Dengue

Gênero	Possível uso	Composto ativo	Referência
<i>Aloysia citriodora</i>	Repelente; Inseticida; Larvicida	citral; limoneno; citronelol	Luna e Nova (2016); Hurrell (2018); Borges <i>et al.</i> (2021)
<i>Acantholippia salsoloides</i> ; <i>Aloysia triphylla</i> ; <i>Aloysia catamarcensis</i> ; <i>Aloysia polystachya</i>	Repelente	citronelol; linalol; $\rho$ – cimeno; carvona	Geiser, Bonino e Zygadlo (2011); Reyes (2021)
<i>Duranta erecta</i>	Larvicida; Ovocida	Saponinas; flavonoides; ácido propanoico	Julia <i>et al.</i> (2018); Shaw <i>et al.</i> (2021)
<i>Lantana camara</i> ; <i>Lantana montevidensis</i>	Larvicida; Inseticida	$\beta$ – cariofileno; biciclogermacreno; valencene; $\rho$ - cimeno	Costa <i>et al.</i> (2010); Mendes (2018); Aminu <i>et al.</i> (2020); Sharma <i>et al.</i> (2021)
<i>Lippia grata</i>	Inibidor enzimático (reprodutor); Larvicida	timol; 1,8 – cineol	Félix <i>et al.</i> (2021)
<i>Lippia alba</i> ; <i>Lippia citriodora</i>	Inibição da Replicação Viral/Vacina	Não Informado pelos autores	Ocazionez <i>et al.</i> (2010); Walia e Singh (2018)

**Fonte:** Autoria própria

Luna e Nova (2016) avaliaram a ação repelente do óleo essencial de *Aloysia citriodora* por meio de bioensaios com dez voluntários onde estes foram expostos a concentrações de 5%, 10%, 15% e 20% do óleo, em seguida entraram em contato com 50 mosquitos fêmeas de *Aedes aegypti*. O composto de referência utilizado foi N,N – Dimetil – meta- toluamida (DEET), visto na Figura 18, a seguir, o qual é usado em repelentes comerciais.

**Figura 18.** N,N – Dimetil – meta- toluamida

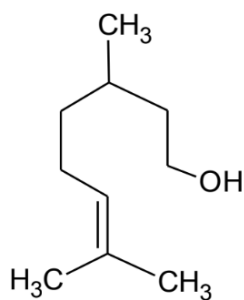


**Fonte:** LUNA; NOVA (2016).

Para avaliar a eficácia foram comparados o número de picadas de mosquitos nos voluntários sem exposição e com exposição as concentrações oleicas e ao composto padrão. O voluntário sem exposição recebeu várias picadas do mosquito. O mais eficaz foi o voluntário exposto a concentração de 20% não apresentando nenhuma picada após 1 hora e 30 minutos de exposição, igualando-se ao voluntário exposto ao composto padrão. Nenhum dos voluntários apresentou alergias ou irritações na pele, mostrando eficácia satisfatória do óleo essencial de *Aloysia citriodora* como repelente (LUNA; NOVA, 2016).

O óleo essencial de *Aloysia citriodora* é rico em citral, limoneno e citronelol, sendo o citronelol, observado na Figura 19, a seguir (p.43), um dos compostos com maior ação repelente e inseticida conhecidos (HURRELL, 2018). Este composto, além de ser eficaz no combate aos mosquitos fêmeas de *Aedes aegypti*, possui também atividade larvicida frente as larvas de *A. Aegypti*. Larvas expostas ao óleo essencial de *A. Citriodora* e ao citronelol isolado foram extintas 100% após 72 horas de exposição (BORGES *et al.*, 2021).

**Figura 19.** Citronelol



Citronelol

**Fonte:** BORGES *et al.* (2021)

O óleo essencial obtido das folhas de *Aloysia triphylla* também é relatado por sua atividade repelente contra as fêmeas do mosquito *Aedes aegypti*. Outros óleos com atividade repelente comprovados são os óleos essenciais obtidos das partes aéreas de *Acantholippia salsoloides*, *Aloysia catamarcensis* e *Aloysia polystachya*. A atividade repelente deste óleos são associadas aos compostos citronelol, linalol,  $\rho$  – cimenol e carvona (GEISER; BONINO; ZYGADLO, 2011.; REYES, 2021).

Os testes destes óleos foram feitos por meio de bioensaios contando o número de picadas dentro do intervalo de 90 minutos e comparados ao composto repelente padrão DEET. Todos os óleos apresentaram 100% de proteção, não apresentando picadas do mosquito dentro do tempo estimado. (GEISER; BONINO; ZYGADLO, 2011.; REYES, 2021).

Julia e colaboradores (2018) analisaram a eficácia do óleo essencial de *Duranta erecta* avaliando o potencial deste óleo em eliminar os ovos e larvas de *Aedes aegypti*. Este óleo foi testado em 525 ovos e 1050 larvas de *A. Aegypti*. A testagem apresentou alta taxa ovocida e larvicida, apresentando baixa eclosão de ovos e alta taxa de mortalidade das larvas, apresentando 95% de eficácia em ambas amostras.

Os autores Julia *et al.* (2018) atribuem este efeito a grande quantidade de saponinas (189  $\mu\text{g/mL}$ ) e flavonoides (429  $\mu\text{g/mL}$ ) presentes na composição química do óleo essencial. Shaw *et al* (2021), entretanto, ao avaliar a eficácia repelente e inseticida do óleo essencial de *Duranta erecta*, avaliou sua composição química por meio de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência atribuindo essa eficácia à quantidade de ácido propanoico presente em quantidades significativas no óleo.

O óleo essencial de *Lantana camara* e *Lantana montevidensis* também possuem atividade comprovada com efeito larvicida e inseticida, ou seja, elimina as larvas e os mosquitos fêmeas de *Aedes aegypti*. Essa atividade é descrita e comprovada por Costa *et al.*, (2010), Mendes (2018), Aminu *et al.* (2020) e Sharma *et al.* (2021).

Estes autores expuseram as larvas a amostras contendo óleo essencial para avaliar o efeito larvicida e expuseram os mosquitos ao vapor dos óleos para avaliar a capacidade de causar a morte do mosquito. Os principais componentes destes óleos relacionados a atividade

larvicida são  $\beta$  – cariofileno, biciclogermacreno, valencene e  $p$  – cimeno (COSTA *et al.*, 2010; MENDES, 2018; AMINU *et al.*, 2020; SHARMA *et al.*, 2021).

Félix e colaboradores (2021) avaliaram o óleo essencial de *Lippia grata* analisando efeito larvicida e o potencial de inibição enzimática contra as larvas de *Aedes aegypti* e *Ae. albopictus*. Os testes foram realizados com óleo essencial extraído do material botânico colhido em três estações diferentes ao longo do ano sendo a do período chuvoso a que demonstrou melhor eficácia, onde os autores avaliaram a Concentração Letal Média (LC<sub>50</sub>) considerando <100  $\mu\text{g.mL}^{-1}$  como eficaz para extinguir a população amostral de larvas, conforme mostrado na Tabela 2, abaixo.

**Tabela 2.** Resultado de LC<sub>50</sub> na testagem da ação larvicida do óleo essencial de *Lippia grata* frente as larvas de terceiro estágio de *Ae. aegypti* e *Ae. albopictus*.

<i>Estação</i>	<i>Larvas</i>	<i>LC<sub>50</sub></i>
<i>Estação chuvosa</i>	<i>Aedes aegypti</i>	21.77 $\mu\text{g.mL}^{-1}$
	<i>Aedes albopictus</i>	35.99 $\mu\text{g.mL}^{-1}$
<i>Estação seca</i>	<i>Aedes aegypti</i>	36.28 $\mu\text{g.mL}^{-1}$
	<i>Aedes albopictus</i>	41.51 $\mu\text{g.mL}^{-1}$
<i>Estação de floração</i>	<i>Aedes aegypti</i>	30.00 $\mu\text{g.mL}^{-1}$
	<i>Aedes albopictus</i>	46.06 $\mu\text{g.mL}^{-1}$

**Fonte:** Félix *et al.* (2021)

De acordo com a Tabela 2, é possível observar que o óleo essencial extraído do material botânico do período chuvoso é o que apresenta maior eficácia para ambos os vetores. Essa eficácia deve-se a ação sinérgica dos compostos Timol e 1,8 – cineol presentes na composição química do óleo essencial de *Lippia grata*, o qual causou a morte larval e a inibição enzimática das mesmas, impedindo também a sua reprodução, dessa forma indicando que este óleo essencial pode ser usado para desenvolvimento de larvicidas ou inseticidas para combater os vetores mencionados (FÉLIX *et al.*, 2021).

Além das pesquisas por compostos que sejam repelentes e inseticidas eficazes, a busca e testes com óleos essenciais que possam ser usados para o desenvolvimento de novas vacinas ou fármacos que tenham a capacidade de inibir a replicação viral para os quatro sorotipos é ampla. Principalmente óleos que possam inibir replicação viral destacando-se as pesquisa do gênero *Lippia spp* (OCAZIONEZ *et al.*, 2010). Os autores verificaram a ação inibitória sobre replicação viral para os quatro sorotipos de dengue (DEN – 1, DEN – 2, DEN

– 3 e DEN – 4) em testes *in vitro* dos óleos essenciais de *Lippia alba* e *Lippia citriodora*.

Para avaliar a eficácia os vírus foram expostos aos óleos em placas de petri por um período de 2 horas a 37°C. A avaliação da eficiência e viabilidade dos óleos foi feito pelo índice de concentração inibitória média (IC<sub>50</sub>) e pela concentração citotóxica média (CC<sub>50</sub>). Os valores de IC<sub>50</sub> e CC<sub>50</sub> foram de 0.4 µg.mL<sup>-1</sup> e 139.5 µg.mL<sup>-1</sup> respectivamente para *L. alba* e de 1.9 µg.mL<sup>-1</sup> e 57.6 µg.mL<sup>-1</sup> respectivamente para *L. citriodora*, indicando que entre estes óleos, o mais eficaz para o desenvolvimento de uma nova vacina ou fármaco inibidor de replicação viral é o óleo essencial de *Lippia alba* por apresentar maior eficácia de inibição e menor toxicidade celular (OCAZIOINEZ *et al.*, 2010).

Walia e Singh (2018), reavaliaram o efeito antiviral de *Lippia citriodora* e *Lippia alba* por meio de adsorção celular e verificaram que a eficácia maior do óleo essencial de *L. alba* era para amostras do sorotipo DEN – 2 com IC<sub>50</sub> de 0.4 µg.mL<sup>-1</sup> apenas neste sorotipo, nos demais variando entre 19.3 – 32.6 0.4 µg.mL<sup>-1</sup>, ainda apresentando eficiência, mas não tanto quanto para o sorotipo 2. O óleo essencial de *L. citriodora* apresenta eficácia para os 4 sorotipos com IC<sub>50</sub> de 1.9 µg.mL<sup>-1</sup> entretanto a alta taxa de toxicidade inviabiliza o uso em células humanas.

## 6 CONCLUSÃO

Os gêneros da *Verbenaceae* apresentam indiscutivelmente grande potencial farmacológico e terapêutico o qual pode ser intensificado por meio de pesquisas mais aprofundadas aliada à tecnologia atual, possibilitando o preparo, produção e utilização de fitoterápicos que sejam seguros e eficazes nos tratamentos das doenças negligenciadas amazônicas. Sabe-se que o uso de plantas com ativos medicinais já são utilizadas recorrentemente devido ao conhecimento empírico passado através das gerações para prevenir e tratar diversas doenças.

É diante disto que os estudos etnofarmacológico tem comprovado a necessidade de investir no desenvolvimento de alternativas terapêuticas em doenças que não tem recebido a devida atenção no cenário farmacológico. Os principais gêneros da família verbenácea que podem mediar o desenvolvimento destes etnofármacos são *Lippia* spp, *Aloysia* spp e *Lantana* spp, os quais possuem diversos compostos ativos com eficácia comprovada para tratar e combater a Doença de Chagas, a Leishmaniose e a Dengue.

Dentre os gêneros supramencionados, destaca-se a pesquisa dos óleos essenciais do gênero *Lippia* spp e seus constituintes, em especial, para Doença de Chagas. Os principais compostos citados como potenciais carreadores de drogas promissoras antichagássicas são o timol e carvacrol. Estes compostos também são citados como forte ativos antileishmania, juntamente com ácido ursólico e  $\beta$  – lapachona proveniente dos óleos essenciais de *Lippia* spp. e *Lantana* spp.

Para o Dengue, as principais pesquisas estão na área preventiva de ação repelente e larvicida. As pesquisas mostram-se promissoras nas espécies de *Aloysia* spp, os principais constituintes dos óleos essenciais destas espécies que mostraram significativa ação larvicida e repelente são o citronelol e o linalol demonstrando inviabilidade larval e para repelentes redução significativa na quantidade de picaduras.

Portanto, faz – se necessário uma delimitação e protocolação dos compostos ativos advindos dos óleos essenciais de verbenáceas que podem ser usados para criar medicamentos novos que possam ser usados isoladamente ou em conjunto com os fármacos já existentes, bem como novos repelentes, inseticidas e larvicidas que sejam eficazes, não demonstrando efeitos citotóxicos adversos.

## REFERÊNCIAS

ADAMS, R. P.. **Identification Of Essential Oil Components By Gas Chromatography/ Mass Spectrometry**. 4. ed. [S.L.]: Allured, 2017. 809 p. ISBN 978-1-932633-21-4.

AJAIYEoba, E. O., *et al.* In vitro cytotoxicity studies of 20 plants used in Nigerian antimalarial ethnomedicine. In: **Phytomedicine**. 13(4): 295-298, mar. 2006. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.phymed.2005.01.015>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16492535/>. Acesso em: 22 out. 2020.

ALBUQUERQUE, U. P., *et al.* Medical Ethnobiology and Ethnopharmacology in Latin America. **Evidence-Based Complementary And Alternative Medicine**, [S.L.], v. 2012, p. 1-2, 2012. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/379160>. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/ecam/2012/379160/>. Acesso em: 16 abr. 2021.

ALMEIDA, M. C. *et al.* Genetic diversity and chemical variability of *Lippia* spp. (Verbenaceae). **Bmc Research Notes**, [S.L.], v. 11, n. 1, p. 125-132, 12 out. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s13104-018-3839-y>. Disponível em: <https://bmcresearchnotes.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13104-018-3839-y>. Acesso em: 26 nov. 2021.

ALVAREZ, M. A.. Cuyo. **Pharmacological Properties Of Native Plants From Argentina**, [S.L.], p. 33-61, 2019. Springer International Publishing. [http://dx.doi.org/10.1007/978-3-030-20198-2\\_3](http://dx.doi.org/10.1007/978-3-030-20198-2_3). Disponível em: [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-20198-2\\_3#citeas](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-20198-2_3#citeas). Acesso em: 26 nov. 2021.

ALVES, R. T.. **Atividade biológica de derivados vegetais de famílias da flora brasileira sobre as linhagens I e II de Trypanosoma cruzi (Kinetoplastida, Trypanosomatidae)**. 2011. 2011 f. Tese (Doutorado) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Programa de Pós-Graduação em Biociências e Biotecnologia Aplicadas À Farmácia, Universidade Estadual Paulista - Campus Araraquara, Araraquara, 2011. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/handle/11449/104537>. Acesso em: 25 nov. 2021.

AMINU, N. R. *et al.* Larvicidal potential of *Lantana camara* as bio larvicidal for *Aedes aegypti* 3rd instar larvae. **Conference Proceedings**, [s. l], p. 1-5, 2020. DOI: 10.1063/5.0005207. Disponível em: <https://aip.scitation.org/journal/apc>. Acesso em: 17 out. 2021.

APISORNOPAS, J.. **Synthetic Modifications Of Iridoid Glycosides And The Study Of Their Biological Activities**. 2017. 89 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Química, Departamento de Química, Burapha University, Tailândia, 2017. Disponível em: [http://digital\\_collect.lib.buu.ac.th/dcms/files/57910004.pdf](http://digital_collect.lib.buu.ac.th/dcms/files/57910004.pdf). Acesso em: 12 jan. 2022.

ARAÚJO, F. O. L. de *et al.* Constituintes químicos e efeito ecotoxicológico do óleo volátil de folhas de *Eucalyptus urograndis* (Mirtaceae). **Química Nova**, [S.L.], v. 33, n. 7, p. 1510-1513, 2010. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-40422010000700016>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/Dj8cYjfKtBp4Z64Bwc6Q7xd/?lang=pt>. Acesso em: 23 nov. 2021.

ARMAS, J. R. *et al.* Evaluación de la toxicidad del aceite esencial de *Aloysia triphylla* britton (cedrón) y de la actividad anti-*Trypanosoma cruzi* del citral, in vivo. **Anales de La Facultad de Medicina**, [S.L.], v. 76, n. 2, p. 129, 10 jul. 2015. Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Vicerectorado de Investigación. <http://dx.doi.org/10.15381/anales.v76i2.11137>. Disponível em: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1025-55832015000300004&script=sci\\_arttext&tlng=pt](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1025-55832015000300004&script=sci_arttext&tlng=pt). Acesso em: 24 nov. 2021.

BAGETTA, G. *et al.* Neuropharmacology of the essential oil of bergamot. **Fitoterapia**, v. 81, n. 6, p. 453-61, Sep 2010. ISSN 0367-326X. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0367326X10000171> > Acesso em: 23 ago. 2019.

BAKKALI, F., *et al.* Biological effects of essential oils – A review. **Food and Chemical Toxicology**. V. 46, p. 446-475, 2008.

BARROS, L. M. **Constituintes químicos e propriedades bioativas de *Lantana montevidensis* (spreng.) briq. e *Lantana camara* L. (verbenaceae): evidências para o uso farmacológico.** 2016. 107 f. Tese (Doutorado) - Curso de Bioquímica Toxicológica, Programa de Pós Graduação em Ciências Biológicas, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2016. Disponível em: <https://repositorio.ufsm.br/handle/1/4499>. Acesso em: 24 nov. 2021.

BARROS, L. M. *et al.* Chemical Characterization and Trypanocidal, Leishmanicidal and Cytotoxicity Potential of *Lantana camara* L. (*Verbenaceae*) Essential Oil. **Molecules**, [S.L.], v. 21, n. 2, p. 209-218, 10 fev. 2016. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/molecules21020209>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26875978/>. Acesso em: 24 nov. 2021.

BEGUM, S. *et al.* Leishmanicidal Triterpenes from *Lantana camara*. **Chemistry & Biodiversity**, [s. l], v. 11, n. 5, p. 709-718, 2014. DOI: 10.1002/cbdv.201300151. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/cbdv.201300151>. Acesso em: 12 jan. 2022.

BELÉM, V.A. *et al.* Estudo Da Toxicidade E Atividade Antifúngica De *Lantana Camara* L. (*Verbenaceae*) Como Ferramenta De Preservação Da Espécie. **Caderno de Cultura e Ciência**, [s. l], v. 13, n. 2, p. 51-59, mar. 2015.

BORGES, A. R. *et al.* Trypanocidal and cytotoxic activities of essential oils from medicinal plants of Northeast of Brazil. **Experimental Parasitology**, [S.L.], v. 132, n. 2, p. 123-128, out. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.exppara.2012.06.003>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22771867/>. Acesso em: 23 nov. 2021.

BORGES, K. M. *et al.* Chemical composition, anti-*Trypanosoma cruzi* and cytotoxic activities of the essential oil from green fruits of *Protium ovatum* (BURSERACEAE). **Revista Brasileira de Fruticultura**, [S.L.], v. 40, n. 1, p. 1-8, 8 mar. 2018. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/0100-29452018794>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbf/a/c5Bh9jByyf4FLnrkcKbhfXh/abstract/?lang=en>. Acesso em: 22 nov. 2021.

BORGES, A. D. C. *et al.* Avaliação Da Composição Química E Atividade Larvicida Do Óleo Essencial De *Cymbopogon Nardus* No Controle De *Aedes Aegypti* Na Amazônia Sul-

Ocidental. **Holos**, [s. l], v. 5, p. 1-13, 2021. DOI: 10.15628/holos.2021.9989. Disponível em: <https://www2.ifrn.edu.br/ojs/index.php/HOLOS/article/view/9989/pdf>. Acesso em: 16 jan. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Doenças Negligenciadas: estratégias do Ministério da Saúde. **Revista de Saúde Pública**, Brasília, [S.L.] v. 44, ed. 1, p. 200-202, fev 2010. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0034-89102010000100023>. Disponível em: [https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0034-89102010000100023&script=sci\\_arttext&tlng=pt](https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0034-89102010000100023&script=sci_arttext&tlng=pt). Acesso em: 19 nov. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 971, de 3 de maio de 2006. Aprova a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no Sistema Único de Saúde. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 4 mai. 2006. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2006/prt0971\\_03\\_05\\_2006.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2006/prt0971_03_05_2006.html). Acesso em: 14 fev. 2021.

BRUHN, J. G.; HOLMSTEDT, B. Ethnopharmacology: objectives, principles, and perspectives. In: Reinhard E & Beal JL (eds.) Natural products as medicinal agents., **Hippokrates**, Stuttgart, p. 405-430, 1982.

BURT, S. Essential oils: their antibacterial properties and potential applications in foods – a review. **International Journal of Food Microbiology**. V. 94, p. 223-253, 2004.

BUSATO, N. V., *et al.* Estratégias de modelagem da extração de óleos essenciais por hidrodestilação e destilação a vapor. **Ciência Rural**, [S.L.], v. 44, n. 9, p. 1574-1582, set. 2014. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/0103-8478cr20121330>.

CÁCERES, A, *et al.* Plants used in Guatemala for the treatment of gastrointestinal disorders. 3. Confirmation of activity against enterobacteria of 16 plants. In: **Journal Of Ethnopharmacology**. 38(1): 31-38, jan. 1993. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/0378-8741\(93\)90076-h](http://dx.doi.org/10.1016/0378-8741(93)90076-h). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8479202/>. Acesso em: 22 out. 2020.

CAMARGO, S. B.; VASCONCELOS, D. F. S. A. de. Atividades biológicas de Linalol: conceitos atuais e possibilidades futuras deste monoterpene. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, [S.L.], v. 13, n. 3, p. 381, 10 mar. 2015. Universidade Federal da Bahia. <http://dx.doi.org/10.9771/cmbio.v13i3.12949>.

CAMILLO, F. C.. **Lippia alba (Mill.) N.E. Br. ex Britton & P. Wilson Uma Espécie Nativa Promissora Para A Introdução Em Programas Nacionais De Plantas Mediciniais E Fitoterápicos**. 2016. 63 f. Monografia (Especialização) - Curso de Gestão de Inovação em Medicamentos da Biodiversidade, Complexo Tecnológico de Medicamentos - Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz - Fiocruz, Rio de Janeiro, 2016. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/17709>. Acesso em: 23 nov. 2021.

CARVALHO, D. A.. **Óleos Essenciais contra vetores da Doença de Chagas**. 2019. 41 f. Monografia (Especialização) - Curso de Tecnologias Industriais Farmacêuticas, Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz - Fiocruz, Rio de Janeiro,

2019. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/35034>. Acesso em: 22 nov. 2021.

COLUMBIA, G. O.. Destilação a vapor do óleo de Laranja. Disponível em: <<http://old.gocolumbia.edu/ryanj/page1/page6/page41/SteamDistillation/Steam%20Distillation%20Orange%20Peel.pdf>> Acesso em: 14 abr 2019.

COSTA, A. C. da *et al.* Satisfação dos pacientes com doença de Chagas atendidos por um serviço de atenção farmacêutica no estado do Ceará, Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, [S.L.], v. 23, n. 5, p. 1483-1494, maio 2018. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1413-81232018235.10982016>.

COSTA, J. G. M. da *et al.* Composição química e avaliação das atividades antibacteriana e de toxicidade dos óleos essenciais de *Lantana camara L.* e *Lantana sp.* **Revista Brasileira de Farmacognosia**, [S.L.], v. 19, n. 3, p. 710-714, set. 2009. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1590/s0102-695x2009000500010>.

COSTA, J. G. M. *et al.* Composition And Larvicidal Activity Of The Essential Oils Of *Lantana camara* and *Lantana montevidensis*. **Chemistry Of Natural Compounds**, [s. l], v. 46, n. 2, p. 313-315, 2010. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10600-010-9601-x>. Acesso em: 17 jan. 2022.

COSTA, J.G.M. *et al.* Estudo químico-biológico dos óleos essenciais de *Hyptis martiusii*, *Lippia sidoides* e *Syzigium aromaticum* frente às larvas do *Aedes aegypti*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, [S.L.], v. 15, n. 4, p. 304-309, dez. 2005. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1590/s0102-695x2005000400008>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbfar/a/rHBmZkTRYK6TgQKRqf78vCx/?lang=pt>. Acesso em: 29 out. 2021.

COSTA, J. M. L. Epidemiologia das Leishmanioses no Brasil. **Gazeta Médica da Bahia**, Salvador, v. 75, n.1, p. 3-17, jan. 2005. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/9808>. Acesso em: 24 nov. 2020.

CRAVEIRO, A. A.; QUEIROZ, D. C.. Óleos Esenciais e Química Fina. **Química Nova**, [s. l], v. 16, n. 3, p. 224-228, nov. 1993.

DIAS, L. C. *et al.* Quimioterapia da doença de Chagas: estado da arte e perspectivas no desenvolvimento de novos fármacos. **Química Nova**, [S.L.], v. 32, n. 9, p. 2444-2457, 2009. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-40422009000900038>.

ELISABETSKY, E.. Etnofarmacologia. **Sociedade Brasileira Para O Progresso da Ciência: Ciência e Cultura**, São Paulo, v. 55, n. 3, p. 35-36, jul. 2003. Disponível em: [http://cienciaecultura.bvs.br/scielo.php?pid=S0009-67252003000300021&script=sci\\_arttext&tlng=en](http://cienciaecultura.bvs.br/scielo.php?pid=S0009-67252003000300021&script=sci_arttext&tlng=en). Acesso em: 18 mar. 2021.

ESCOBAR, P. *et al.* Chemical composition and antiprotozoal activities of Colombian *Lippia* spp essential oils and their major components. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, [S.L.], v. 105, n. 2, p. 184-190, mar. 2010. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0074-02762010000200013>. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/mioc/a/YWgR4HmTGZbtpypznFYS3Wy/?lang=en>. Acesso em: 23 nov. 2021.

FARIAS, M. P. O. *et al.* Cálculo da CI50 (concentração inibitória média) e CL50 (concentração letal média) do óleo da semente de andiroba (*Carapa guianensis*, Aubl.) sobre *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (Canestrini, 1887), *Anocentor nitens* (Neumann, 1897) e *Rhipicephalus sanguineus* (Latreille, 1806) (Acari: Ixodidae). **Arquivos do Instituto Biológico**, S.I, v. 79, n. 2, p. 255-261, 2012. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/aib/a/m6bmcQXmDjqwssPNtnpwTFs/?lang=pt>. Acesso em: 26 nov. 2021.

FÉLIX, S. F. *et al.* Chemical Composition, Larvicidal Activity, and Enzyme Inhibition of the Essential Oil of *Lippia grata* Schauer from the Caatinga Biome against Dengue Vectors. **Pharmaceuticals**, [s. l], v. 250, n. 14, p. 1-16, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/ph14030250>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1424-8247/14/3/250>. Acesso em: 21 jan. 2022.

FERRÃO, B. H. *et al.* Importância do conhecimento tradicional no uso de plantas medicinais em Buritis, MG, Brasil. **Ciência e Natura**, Santa Maria, v. 36, ed. Especial, p. 321-334, 2014.

FERREIRA, M. E. M. C. “Doenças tropicais”: o clima e a saúde coletiva. Alterações climáticas e a ocorrência de malária na área de influência do reservatório de Itaipu, PR. **Terra Livre**, v. 1, n. 20, p. 179-192, 2015. Disponível em: <http://www.agb.org.br/publicacoes/index.php/terralivre/article/view/183/167>. Acesso em: 07 ago. 2019.

FERREIRA, S. B. *et al.*  $\beta$ -Lapachone: medicinal chemistry significance and structural modifications. **Revista Virtual de Química**, [S.L.], v. 2, n. 2, p. 140-160, 2010. Sociedade Brasileira de Química (SBQ). <http://dx.doi.org/10.5935/1984-6835.20100013>. Disponível em: <https://rvq-sub.sbq.org.br/index.php/rvq/article/view/75>. Acesso em: 25 nov. 2021.

FILHO, J. G. S. *et al.* A Chemical Marker Proposal for the Lantana genus: Composition of the Essential Oils from the Leaves of *Lantana radula* and *L. canescens*. **Natural Product Communications**, [s. l], v. 5, n. 4, p. 635-640, abr. 2010. DOI: 10.1177/1934578X1000500429. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1934578X1000500429>. Acesso em: 14 jan. 2022.

FILIPPIS, F. de M. **Extração com CO<sub>2</sub> supercrítico de óleos essencial de Honsho e Ho-sho- experimentos e modelagem**. 2001. 114f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Química) – Departamento de Engenharia Química, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2001.

FIOCRUZ - Fundação Oswaldo Cruz. **Doenças Negligenciadas**. 2016. Disponível em: <https://agencia.fiocruz.br/doen%C3%A7as-negligenciadas>. Acesso em: 22 out. 2020.

FRANCO, C. S.. **Avaliação da composição química e atividades biológicas dos óleos essenciais de *Lippia gracillis* e *Lippia organoides* da Amazônia Oriental**. 2012. 49 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas do Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Pará,

Belém, 2012. Disponível em: <http://www.repositorio.ufpa.br/handle/2011/7509>. Acesso em: 26 nov. 2021.

FRANCOMANO, F. *et al.*  $\beta$ -Caryophyllene: a sesquiterpene with countless biological properties. **Applied Sciences**, [S.L.], v. 9, n. 24, p. 5420, 11 dez. 2019. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/app9245420>.

FRANZ, C. M.. Essential oil research: past, present and future. **Flavor and Fragrance Journal**, [S.L.], v. 25, n. 3, p.112-113, mai. 2010. Wiley. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ffj.1983>>. Acesso em: 14 abr. 2019.

FUNARI, C. S. *et al.* Oleanonic acid from *Lippia lupulina* (Verbenaceae) shows strong in vitro antileishmanial and antitrypanosomal activity. **Acta Amazonica**, [S.L.], v. 46, n. 4, p. 411-416, dez. 2016. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1809-4392201600204>. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/handle/11449/178191>. Acesso em: 25 nov. 2021.

GALINDO, L.A.; PULTRINI, A.M.; COSTA, M.. Biological effects of *Ocimum gratissimum* L. are due to synergic action among multiple compounds present in essential oil. **Journal of Natural Medicines**, v.64, n.4, p.436-41, 2010.

GARCÍA-HUERTAS, P.; CARDONA-CASTRO, N.. Advances in the treatment of Chagas disease: promising new drugs, plants and targets. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, [S.L.], v. 142, n. 11, p. 1-10, out. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112020>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332221008039>. Acesso em: 25 nov. 2021.

GARCIA, M. C. F. *et al.* The in vitro antileishmanial activity of essential oil from *Aloysia gratissima* and guaiol, its major sesquiterpene against *Leishmania amazonensis*. **Parasitology**, Calgary, v. 145, n. 9, p. 1219-1227, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0031182017002335>. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/journals/parasitology/article/abs/in-vitro-antileishmanial-activity-of-essential-oil-from-aloyisia-gratissima-and-guaiol-its-major-sesquiterpene-against-leishmania-amazonensis/F7EEA69D041D6CA9756CA9A164DEC670>. Acesso em: 03 dez. 2021.

GASQUET, M, *et al.* Evaluation in vitro and in vivo of a traditional antimalarial, 'Malarial-5'. In: **Fitoterapia**, Milano, 64(5): 423-426, 1993.

GEISER, R. M.; BONINO, M. A.; ZYGADLO, J. A.. Repellence of essential oils of aromatic plants growing in Argentina against *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). **Parasitology Research**, [s. l], v. 108, n. 1, p. 69-78, 2011. DOI: 10.1007/s00436-010-2042-4. Disponível em:

[https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20838809/#:~:text=All%20essential%20oils%20tested%20were,the%20essential%20oils%20\(EO\)..](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20838809/#:~:text=All%20essential%20oils%20tested%20were,the%20essential%20oils%20(EO)..) Acesso em: 16 jan. 2022.

GOMES, S.P. **Avaliação Insetistática Do Óleo Essencial De Eucalyptus Urograndis Em Ovos E Ninfas De 3° E 4° Estádio De Desenvolvimento De Rhodnius Neglectus Lent, 1954 (Hemiptera: Reduviidae)**. 2011. 59 f. Dissertação (Doutorado) - Curso de Meio Ambiente e Desenvolvimento Regional, Programa de Mestrado em Meio Ambiente e Desenvolvimento Regional, Universidade Anhanguera - Uniderp, Campo Grande, 2011. Disponível em:

pgss-dissertacoes.s3.amazonaws.com/af49160540a5ba5a3e90c5849319fb1c.pdf. Acesso em: 23 nov. 2021.

GUEDES, V. S.. **A Percepção Da População E Dos Profissionais De Saúde Em Relação Às Doenças Tropicais Negligenciadas Num Município Da Amazônia Legal**. 2019. 66 f. TCC (Graduação) - Curso de Enfermagem, Faculdade de Educação e Meio Ambiente, Ariquemes, 2019. Disponível em: <https://repositorio.faema.edu.br/handle/123456789/2545>. Acesso em: 02 fev. 2022.

HALSTEAD, S. B. Dengue. **The Lancet**, [S.L.], v. 370, n. 9599, p. 1644-1652, nov. 2007. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(07\)61687-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(07)61687-0). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673607616870>. Acesso em: 14 fev. 2021.

HAMMER, M. L. A.; JOHNS, E. A.. Tapping an Amazonian plethora: four medicinal plants of marajó island, pará (brazil). **Journal Of Ethnopharmacology**, [S.L.], v. 40, n. 1, p. 53-75, set. 1993. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/0378-8741\(93\)90089-n](http://dx.doi.org/10.1016/0378-8741(93)90089-n). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8246531/>. Acesso em: 04 fev. 2022.

HEINZMANN, B. M.; BARROS, F. M. C. de. Potencial das Plantas Nativas Brasileiras Para o Desenvolvimento de Fitomedicamentos Tendo Como Exemplo *Lippia alba (mill.) N. E. Brown (Verbenaceae)*. **Revista Saúde**, Santa Maria, v. 33, n. 1, p. 43-48, 2007. Disponível em: <https://periodicos.ufsm.br/revistasaude/article/view/6463>. Acesso em: 01 jun. 2021.

HELLMANN, M. A.; MARCHESAN, E. D.; VELASQUEZ, L. G.. Leishmaniose e Plantas Medicinais. **Revista Ciências da Saúde - Unipar**, Umurama, v. 22, n. 3, p. 2017-2031, 2018.

HUULT, R. Les huiles essentielles d'agrumes. In: **Fruits**, 46(4): 501-513, 1991.

HURREL, J. A.. Aloysia citriodora Palau. **Medicinal And Aromatic Plants Of South America**, [s. l], v. 5, p. 97-108, 2018. DOI: 10.1007/978-94-024-1552-0\_7. Disponível em: [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-94-024-1552-0\\_7](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-94-024-1552-0_7). Acesso em: 16 jan. 2022.

HERNÁNDEZ, T. *et al.* Composition and antibacterial activity of essential oil of Lantana achyranthifolia Desf. (Verbenaceae). **Journal Of Ethnopharmacology**, [S.L.], v. 96, n. 3, p. 551-554, jan. 2005. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2004.09.044>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378874104004982>. Acesso em: 29 out. 2021.

JAKIEMIU, E. A. R.. **Uma Contribuição ao Estudo Ao Estudo do Óleo Essencial e do Extrato de Tomilho (Thymus vulgaris L.)**. 2008. 90 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Tecnologia de Alimentos, Programa de Pós Graduação de Tecnologia de Alimentos, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2008. Disponível em: <https://acervodigital.ufpr.br/handle/1884/15783>. Acesso em: 18 ago. 2021.

JESUS, A.. **Análise Da Ação Terapêutica Dos Ácidos Oleanólico E Ursólico Na Leishmaniose Visceral Experimental**. 2015. 124 f. Dissertação (Doutorado) - Curso de Biologia Química, Instituto de Ciências Ambientais, Químicas e Farmacêuticas, Universidade

Federal de São Paulo, Diadema, 2015. Disponível em: <https://repositorio.unifesp.br/handle/11600/47461>. Acesso em: 13 jan. 2022.

JESUS, J. A. *et al.* Antimicrobial Activity of Oleanolic and Ursolic Acids: an update. **Evidence-Based Complementary And Alternative Medicine**, [S.L.], v. 2015, p. 1-14, 2015. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/620472>. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/ecam/2015/620472/>. Acesso em: 30 nov. 2021.

JESUS, J. A. *et al.* Ursolic Acid Potentializes Conventional Therapy in Experimental Leishmaniasis. **Pathogens**, [s. l], v. 9, n. 10, p. 1-14, out. 2020. DOI: 10.3390/pathogens9100855. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-0817/9/10/855>. Acesso em: 13 jan. 2022.

JUDD, W.s.. Plant Systematics: a phylogenetic approach, 2nd ed.. **Systematic Biology**, [S.L.], v. 53, n. 3, p. 517-518, 1 jun. 2004. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1080/10635150490445878>. Disponível em: <https://academic.oup.com/sysbio/article/53/3/517/2842962>. Acesso em: 28 abr. 2021.

JULIA, A. E. *et al.* Bioefficacy of *Duranta erecta* leaf extract on yellow fever and dengue vector, *Aedes aegypti* Linn. in Nigeria. **Journal Of Medicinal Plants Research**, [s. l], v. 12, n. 11, p. 124-132, mar. 2018. DOI: 10.5897/JMPR2016.6277. Disponível em: <https://academicjournals.org/journal/JMPR/article-abstract/DDDD4B756613>. Acesso em: 16 jan. 2022.

JÚNIOR, R. J. P.. **Estudo fitoquímico de *Stachytarpheta sessilis* Moldenk.** 2008. 138 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Química Orgânica, Química Orgânica e Inorgânica, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2008. Disponível em: <https://repositorio.ufc.br/handle/riufc/15010>. Acesso em: 22 jan. 2022.

KASHYAP, D.; TULI, H.S.; SHARMA, A. K.. Ursolic acid (UA): a metabolite with promising therapeutic potential. **Life Sciences**, [s. l], v. 146, n. 1, p. 201-213, fev. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2016.01.017>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0024320516300170>. Acesso em: 29 dez. 2021.

LAGO, J. H. *et al.* Antimicrobial Activity of Oleanolic and Ursolic Acids: an update. **Evidence-Based Complementary And Alternative Medicine**, [s. l], v. 2015, p. 1-14, 2015. DOI: 10.1155/2015/620472. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/ecam/2015/620472/>. Acesso em: 13 jan. 2022.

LANGENHEIM, J.H. **Botany – Plant Biology and its relations on Human Affairs.** John Wiley & Sons. 1982.

LORENZI, H.; SOUZA, H. M de. Plantas Ornamentais no Brasil: arbustivas, herbáceas e trepadeiras.. 3. ed. [S.L]: Instituto Plantarum, 2001. 1087 p.

LIMA, B. *et al.* Essential Oils of Medicinal Plants from the Central Andes of Argentina: chemical composition, and antifungal, antibacterial, and insect-repellent activities. **Chemistry & Biodiversity**, [S.L.], v. 8, n. 5, p. 924-936, maio 2011. Wiley.

<http://dx.doi.org/10.1002/cbdv.201000230>. Disponível em:  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/cbdv.201000230>. Acesso em: 30 nov. 2021.

LIMA, P. C. T.; NICULAU, E. S.; SILVA, W. F.. Óleo essencial in natura da planta *Stachytarpheta cayennensis* (Verbenaceae): caracterização química por gc-ms. **Ciências Agrárias: O avanço da ciência no Brasil**, [s. l], v. 1, p. 117-125, 2021. DOI: 10.37885/210604906. Disponível em:  
<https://www.editoracientifica.org/articles/code/210604906>. Acesso em: 21 jan. 2022.

LÓPEZ-HORTAS, L. *et al.* Recent developments on the extraction and application of ursolic acid: a review. **Food Research International**, [s. l], v. 103, p. 130-149, out. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2017.10.028>. Disponível em:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0963996917307159>. Acesso em: 27 dez. 2021.

LORENZI, H.; MATOS, F. J. de A. **Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas**. 2. ed. Nova Odessa: Instituto Plantarum, 2008. 544 p

LORENZO, D., GONZALEZ, G., ROSSINI C. **Farmacognosia y productos naturales. Contenido del curso teórico**, Apostila 04: Aceites Esenciales. Universidad de la Republica do Uruguay. Montevideo, 14-18, 2002.

LUNA, E. C., *et al.* Active Essential Oils and Their Components in Use against Neglected Diseases and Arboviruses. **Oxidative Medicine And Cellular Longevity**, [S.L.], v. 2019, p. 1-52, 7 fev. 2019. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2019/6587150>. Disponível em:  
<https://www.hindawi.com/journals/omcl/2019/6587150/>. Acesso em: 14 fev. 2021.

LUNA, E. C. **Óleos Essenciais e Seus Componentes Bioativos Para Uso Frente à Doenças Negligenciadas e Arbovirozes: uma revisão**. 2019. 102 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Química, Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, 2019. Disponível em: <http://tede.bc.uepb.edu.br/jspui/handle/tede/3624>. Acesso em: 16 jul. 2021.

LUNA, Z. L. D.; NOVA, J. R. L.. **Evaluacion De La Eficacia Del Extracto Natural De *Aloysia citriodora* (Lamiliales: Verbenaceae) Como Repelente Natural Contra Mosquitos Adultos De La Especie *Aedes aegypti***. 2016. 73 f. TCC (Graduação) - Curso de Tecnologia En Saneamiento Ambiental, Facultad de Medio Ambiente y Recursos Naturales, Universidad Distrital Francisco Jose de Caldas, Bogotá, 2016. Disponível em:  
<https://repository.udistrital.edu.co/handle/11349/4142>. Acesso em: 16 jan. 2022.

MACIEL, M. A. M, *et al.* Plantas medicinais: a necessidade de estudos multidisciplinares. **Química Nova**, [S.L.], v. 25, n. 3, p. 429-438, maio 2002. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-40422002000300016>. Disponível em:  
[https://www.scielo.br/scielo.php?pid=s0100-40422002000300016&script=sci\\_abstract&tlng=pt](https://www.scielo.br/scielo.php?pid=s0100-40422002000300016&script=sci_abstract&tlng=pt). Acesso em: 14 fev. 2021.

MAQUIAVELI, C. do C., *et al.* *Stachytarpheta cayennensis* extract inhibits promastigote and amastigote growth in *Leishmania amazonensis* via parasite arginase inhibition. **Journal of Ethnopharmacology**, [S.L.], v. 192, p. 108-113, 2016. DOI: 10.1016/j.jep.2016.07.044.

Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378874116304676>. Acesso em: 16 jan. 2022.

MEDEIROS, M.G. F. de *et al.* In vitro antileishmanial activity and cytotoxicity of essential oil from *Lippia sidoides* Cham. **Parasitol Int**, [s. l], v. 60, n. 3, p. 237-241, 2011. DOI: 10.1016/j.parint.2011.03.004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21421075/>. Acesso em: 15 jan. 2022.

MEDINA, J. C. M.. **Estudo químico e biológico de espécies vegetais da família Boraginaceae (Gêneros Heliotropium e Tournefortia)**. 2006. 149 f. Tese (Doutorado) - Curso de Química, Centro de Ciências Exatas - Departamento de Química, Universidade Estadual de Maringá, Maringá, 2006. Disponível em: <http://repositorio.uem.br:8080/jspui/handle/1/3927>. Acesso em: 09 jun. 2021.

MELO, A. R. B. de *et al.* *Lippia sidoides* and *Lippia origanoides* essential oils affect the viability, motility and ultrastructure of *Trypanosoma cruzi*. **Micron**, [S.L.], v. 129, p. 102781, fev. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.micron.2019.102781>. Disponível em: [https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0968432819302641?casa\\_token=3H2oYuhlQrYAAAAA:JrZfUm2T4qaNtyvIyY-VpqUd4MztjioinGCV11HRDo3R34\\_HtiM4LVb2eU-LUaPhf3bnts56CoI](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0968432819302641?casa_token=3H2oYuhlQrYAAAAA:JrZfUm2T4qaNtyvIyY-VpqUd4MztjioinGCV11HRDo3R34_HtiM4LVb2eU-LUaPhf3bnts56CoI). Acesso em: 02 out. 2020.

MENDES, A. M. S.. **Análise da bioatividade dos extratos obtidos das folhas do cambará de chumbo (lantana camara), frente as larvas do mosquito Aedes Aegypti**. 2018. 74 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de M Sociobiodiversidade e Tecnologias Sustentáveis, Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira, Redenção, 2018. Disponível em: <https://repositorio.unilab.edu.br/jspui/handle/123456789/2002>. Acesso em: 17 jan. 2022.

MILLEZI, A. F. *et al.* Caracterização química e atividade antibacteriana de óleos essenciais de planta condimentares e medicinais contra *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*. **Revista Brasileiras de Plantas Mediciniais**. v.16, n.1 Botucatu jan/mar. 2014

MINHO, A. P.; GASPAR, E. B.; DOMINGUES, R.. **Guia Prático para Determinação de Curva Dose-Resposta e Concentração Letal em Bioensaios com Extratos Vegetais**. Bagé: EMBRAPA – Pecuária Sul, 2016. 9 p. (EMBRAPA – pecuária Sul. Comunicado Técnico 93).

MIRANDA, C. A. S. F. *et al.* Essential oils from leaves of various species: antioxidant and antibacterial properties on growth in pathogenic species. **Revista Ciência Agrônômica**, [S.L.], v. 47, n. 1, p. 213-220, 2016. GN1 Genesis Network. <http://dx.doi.org/10.5935/1806-6690.20160025>.

MOLINA-GARZA, Z. J. *et al.* Anti-*Trypanosoma cruzi* activity of 10 medicinal plants used in northeast Mexico. **Acta Tropica**, [S.L.], v. 136, p. 14-18, ago. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.actatropica.2014.04.006>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24742906/>. Acesso em: 23 nov. 2021.

MONTARI, R. M.. **Composição Química e Atividades Biológicas dos Óleos Essenciais de Espécies de Anacardiaceae, Siparunaceae e Verbenaceae**. 2010. 173 f. Tese (Doutorado) - Curso de Agroquímica, Agroquímica Analítica; Agroquímica Inorgânica e Físico-Química;

Agroquímica Orgânica, Universidade Federal de Viçosa, Minas Gerais, 2010. Disponível em: <http://www.locus.ufv.br/handle/123456789/213>. Acesso em: 19 jan. 2022.

MORALES-YUSTE, M. *et al.* Activity of (-)- $\alpha$ -bisabolol against *Leishmania infantum* promastigotes. **Phytomedicine**, [S.L.], v. 17, n. 3-4, p. 279-281, mar. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.phymed.2009.05.019>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0944711309001548>. Acesso em: 29 out. 2021.

MORENO, E. M. *et al.* Induction of programmed cell death in *Trypanosoma cruzi* by *Lippia alba* essential oils and their major and synergistic terpenes (citrinal, limonene and caryophyllene oxide). **Bmc Complementary And Alternative Medicine**, [S.L.], v. 18, n. 1, p. 225, 27 jul. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12906-018-2293-7>.

MORETTI, A. N.. **Efectos Letales Y Subletales De Monoterpenos Sobre Vectores De Chagas Y Su Posible Uso Como Herramientas De Control**. 2015. 171 f. Tese (Doutorado) - Curso de Ciencias Biologicas, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, 2015. Disponível em: [https://bibliotecadigital.exactas.uba.ar/greenstone3/exa/collection/tesis/document/tesis\\_n5773\\_Moretti](https://bibliotecadigital.exactas.uba.ar/greenstone3/exa/collection/tesis/document/tesis_n5773_Moretti). Acesso em: 23 nov. 2021.

MOTA, M. L. **Atividade antimalárica de plantas medicinais da biorregião do Araripe-CE em modelo murino - Plasmodium berghei**. 2009. 147 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal (RN), 2009. Disponível em: <https://repositorio.ufrn.br/jspui/handle/123456789/13048>. Acesso em: 22 out. 2020.

NASCIMENTO, L. D. do. **ÓLEO ESSENCIAL DE *Lippia thymoides* Mart. & Schauer: OBTENÇÃO, CARACTERIZAÇÃO QUÍMICA E MICROENCAPSULAÇÃO**. 2021. 211 f. Tese (Doutorado) - Curso de Uso e Transformação de Recursos Naturais, Programa de Pós Graduação em Engenharia de Recursos Naturais - Instituto de Tecnologia, Universidade Federal do Pará, Belém, 2021. Disponível em: <http://www.repositorio.ufpa.br/handle/2011/13543>. Acesso em: 26 nov. 2021.

NEIRA, L. F. *et al.* Toxicidad, genotoxicidad y actividad anti-*Leishmania* de aceites esenciales obtenidos de cuatro (4) quimiotipos del género *Lippia*. **Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas**, [s. l.], v. 1, n. 17, p. 68-83, 2018. Disponível em: <http://www.blacpma.ms-editions.cl/index.php/blacpma/article/view/36>. Acesso em: 23 nov. 2021.

NETO, F. C. *et al.* Ocorrência de dengue e sua relação com medidas de controle e níveis de infestação de *Aedes aegypti* em uma cidade do sudeste brasileiro. **Boletim Epidemiológico Paulista**, São Paulo, v. 3, ed. 19, p. 3-19, 2020. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/brasil/resource/pt/biblio-1087551>. Acesso em: 9 mar. 2021.

O'LEARY, N. *et al.* Evolution of morphological traits in Verbenaceae. **American Journal Of Botany**, [S.L.], v. 99, n. 11, p. 1778-1792, nov. 2012. Wiley. <http://dx.doi.org/10.3732/ajb.1200123>. Disponível em:

<https://bsapubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3732/ajb.1200123>. Acesso em: 07 jun. 2021.

OCAZIONEZ, R. E. *et al.* Virucidal activity of Colombian Lippia essential oils on dengue virus replication in vitro. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 105, n. 3, p. 304-309, maio 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/mioc/a/VvWLhxGwMQxWHRp48pgzcFB/?format=pdf&lang=en>. Acesso em: 17 jan. 2022.

OLIVEIRA, D. R. de *et al.* Estudo etnofarmacognóstico da saracuramirá (*Ampelozizyphus amazonicus* Ducke), uma planta medicinal usada por comunidades quilombolas do Município de Oriximiná-PA, Brasil. **Acta Amazonica**, [S.L.], v. 41, n. 3, p. 383-392, 2011. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0044-59672011000300008>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/aa/a/9GDxZ48bmvZRWGJkkgjh4dy/?lang=pt#:~:text=Um%20levantamento%20etnobot%C3%A2nico%20realizado%20em,mal%C3%A1ria%2C%20como%20%C3%B4nica%20e%20depurativa..> Acesso em: 22 set. 2020.

OLIVEIRA, F. R. A. M.. **Ensaio Pré-Clínico Com Um Derivado Semissintético Do Carvacrol: Insumos Para O desenvolvimento De Novos Fitofármacos**. 2014. 92 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Departamento de Bioquímica e Farmacologia, Universidade Federal do Piauí, Teresina, 2014. Disponível em: <https://repositorio.ufpi.br/xmlui/handle/123456789/121>. Acesso em: 23 nov. 2021.

OLIVEIRA, M. R. de. **Atividade tripanocida, rendimento e composição química do óleo essencial de *Piper marginatum***. 2019. 29 f. TCC (Graduação) - Curso de Bacharelado em Farmácia, Instituto de Ciências Exatas e Tecnologia, Universidade Federal do Amazonas, Itacoatiara, 2019. Disponível em: <https://riu.ufam.edu.br/handle/prefix/5662>. Acesso em: 23 nov. 2021.

ONOFRE, M. R. F.. **EFFECTO TRIPANOCIDA SOBRE EPIMASTIGOTES DE Trypanosoma cruzi DEL EXTRACTO ETANÓLICO DE Lantana camara**. 2015. 48 f. Tese (Doutorado) - Curso de Cirurgia Médica, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de San Augustin, Arequipa, 2015. Disponível em: <http://190.119.145.154/handle/UNSA/4239>. Acesso em: 24 nov. 2021.

PASCUAL, M. E. *et al.* Lippia: traditional uses, chemistry and pharmacology. **Journal Of Ethnopharmacology**, [S.L.], v. 76, n. 3, p. 201-214, ago. 2001. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0378-8741\(01\)00234-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0378-8741(01)00234-3). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378874101002343?-via%3Dihub>. Acesso em: 22 set. 2020.

PERES, L. E. P.. **Metabolismo Secundário**. Piracicaba – São Paulo: Escola Superior de Agricultura Luiz de Queiroz. ESALQ/USP, 1-10, 2004.

PINTO, A. Y. N., *et al.* Fase aguda da doença de Chagas na Amazônia brasileira. Estudo de 233 casos do Pará, Amapá e Maranhão observados entre 1988 e 2005. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 41, ed. 6, p. 602-614, Nov/Dez 2008. DOI <https://doi.org/10.1590/S0037-86822008000600011>. Disponível em:

[https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0037-86822008000600011&lang=pt](https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822008000600011&lang=pt). Acesso em: 24 nov. 2020.

PRADO, S. A. L. do *et al.* Constituintes químicos de *Aegiphila integrifolia* (Jacq.). (Lamiaceae). In: REUNIÃO ANUAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE QUÍMICA, 36., 2013, Águas de Lindóia. **Boletim Especial SBQ**. Águas de Lindóia: [S.I.], 2013. Disponível em: <https://issuu.com/editoracubo/docs/boletim-especialsbq2013>. Acesso em: 08 jun. 2021.

PRADO, S. A. L. do. **Estudo fitoquímico e atividade biológica de *Aegiphila integrifolia* (Jacq.)**. 2014. 92 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Química, Programa de Pós Graduação em Química, Universidade Federal de Roraima, Boa Vista, 2014. Disponível em: <http://repositorio.ufrr.br:8080/jspui/handle/prefix/85>. Acesso em: 14 jun. 2021.

PROCHNOW, D.. **Crescimento, Produção e Qualidade do óleo essencial de *Aloysia Triphylla* em função da disponibilidade hídrica e sazonalidade**. 2015. 57 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Agronomia, Agricultura e Meio Ambiente, Programa de Pós Graduação em Agronomia, Universidade Federal de Santa Maria, Frederico Westphalen, 2015. Disponível em: <https://repositorio.ufsm.br/handle/1/4946>. Acesso em: 04 fev. 2022.

RAJ, S. *et al.* Review on natural products as an alternative to contemporary anti-leishmanial therapeutics. **Journal Of Proteins And Proteomics**, [s. l], v. 11, n. 2, p. 135-158, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1007/s42485-020-00035-w>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs42485-020-00035-w>. Acesso em: 15 jan. 2022.

RANG, H. P.; DALE, M. M.. **Farmacologia**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. 1939 p.

REYES, C. R. R.. Inventario De Plantas Disponibles En Granma Con Potencialidades Como Insecticida Contra Los Mosquitos. **Infomed**, [s. l], v. 1, p. 1-18, 2021. Disponível em: <https://ambimed2021.sld.cu/index.php/ambimed/2021/paper/download/526/141>. Acesso em: 16 jan. 2022.

RIBEIRO, A. F.. **Estudos Circadiano E Sazonal Do Óleo Essencial De *Lippia organoides Kunth* Com Ocorrência Na Floresta Nacional De Carajás**. 2013. 152 f. Tese (Doutorado) - Curso de Química, Instituto de Ciências Exatas e Naturais, Universidade Federal do Pará, Belém, 2013.

RISSO, O. A.; SÚAREZ, S. A.; POSADAZ, A. C.. *Aloysia gratissima* (Gillies & Hook. ex Hook.) Tronc. var. *gratissima*. **Medicinal And Aromatic Plants Of South America**, [s. l], v. 2, p. 61-73, abr. 2021. DOI: 10.1007/978-3-030-62818-5\_3. Disponível em: [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-62818-5\\_3](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-62818-5_3). Acesso em: 10 jan. 2022.

ROJAS, J.; PALACIOS, O.; RONCEROS, S.. Efecto del aceite esencial de *Aloysia triphylla* britton (cedrón) sobre el Trypanosoma cruzi en ratones. **Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica**, Lima, v. 29, n. 1, p. 61-68, mar. 2012. Versión impresa: ISSN 1726-4634.

ROTTINI, M.M. *et al.* In vitro evaluation of (-) $\alpha$ -bisabolol as a promising agent against *Leishmania amazonensis*. **Experimental Parasitology**, [s. l], v. 148, p. 66-72, 2015. Disponível em:

[https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014489414002240?casa\\_token=EYcDyD3VzQUAAAAA:Zkf1zhcZB374zPaplsR0naY8-qppperRNbdRv50LzsLzH3VSdU\\_YYwFFcH6iklFYgebY4TcKgPI](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014489414002240?casa_token=EYcDyD3VzQUAAAAA:Zkf1zhcZB374zPaplsR0naY8-qppperRNbdRv50LzsLzH3VSdU_YYwFFcH6iklFYgebY4TcKgPI). Acesso em: 14 jan. 2022.

SÁ, A. M. O.. **Verbascosídeos isolados do óleo essencial de *Stachytarpheta cayennensis***. 2016. 55 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Zootecnia, Programa de Pós-Graduação em Biociência Animal, Universidade de São Paulo, Pirassununga, 2016. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/74/74135/tde-18042017-133512/pt-br.php>. Acesso em: 15 jan. 2022.

SALIMENA, F. R. G.; MÚLGURA, M. E.. Notas taxonômicas em Verbenaceae do Brasil. **Rodriguésia**, [S.L.], v. 66, n. 1, p. 191-197, mar. 2015. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/2175-7860201566110>. Disponível em:

<http://www.scielo.br/pdf/rod/v66n1/2175-7860-rod-66-01-0191.pdf>. Acesso em: 14 fev. 2021. SANGWAN N.S., FAROOQI A.H.A., SHABIH F. SANGWAN R.S. Regulation Of Essential Oil Production In Plants. *Plant Growth Regulation*. vol. 34, 3–21, 2001.

SAMPATH, S. *et al.* Bioactive compound 1,8-Cineole selectively induces G2/M arrest in A431 cells through the upregulation of the p53 signaling pathway and molecular docking studies. **Phytomedicine**, [S.L.], v. 46, p. 57-68, jul. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.phymed.2018.04.007>.

SANTIAGO, A. de O. *et al.* Verbenaceae no Parque Nacional do Itatiaia, Brasil. **Rodriguésia**, [S.L.], v. 71, p. 1-9, 2020. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/2175-7860202071066>. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/rod/a/dFfvSJ5szjRXZm3hhVRKt7B/?lang=pt>. Acesso em: 15 jul. 2021.

SANTIN, M. R. *et al.* In vitro activity of the essential oil of *Cymbopogon citratus* and its major component (citral) on *Leishmania amazonensis*. **Parasitology Research**, [S.L.], v. 105, n. 6, p. 1489-1496, 11 ago. 2009. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00436-009-1578-7>.

SANTOS, A.C.B., *et al.* Uso popular de espécies medicinais da família Verbenaceae no Brasil. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, [S.L.], v. 17, n. 42, p. 980-991, 2015. FapUNIFESP (SciELO). [http://dx.doi.org/10.1590/1983-084x/14\\_083](http://dx.doi.org/10.1590/1983-084x/14_083). Disponível em: [https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-05722015000600980&lng=pt&tlng=pt](https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-05722015000600980&lng=pt&tlng=pt). Acesso em: 14 fev. 2021.

SANTOS, J. S. dos, *et al.* Verbenaceae sensu stricto na região de Xingó: alagoas e sergipe, brasil. **Rodriguésia**, [S.L.], v. 60, n. 4, p. 985-998, dez. 2009. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/2175-7860200960412>. Disponível em:

[https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S2175-78602009000400985&script=sci\\_arttext&tlng=pt](https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S2175-78602009000400985&script=sci_arttext&tlng=pt). Acesso em: 19 maio 2021.

SARTO, M. P. M.; JUNIOR, G. Z.. Atividade Antimicrobiana De Óleos Essenciais. **Uningá Review**, Maringá, v. 20, n. 1, p. 98-102, out. 2014. Disponível em: <http://34.233.57.254/index.php/uningareviews/article/view/1559>. Acesso em: 23 nov. 2021.

SERAFINI, L. A. *et al.* 2002. **Extrações e aplicações de óleos essenciais de plantas aromáticas e medicinais.** Caxias do Sul: EDUCS.

SIANI, A. C. *et al.* **Óleos essenciais.** v. 3, n. 16, p. 38-43, 2000.

SILVA, E. R. da *et al.* Cinnamic acids derived compounds with antileishmanial activity target Leishmania amazonensis arginase. **Chemical Biology & Drug Design**, [s. l.], v. 93, p. 139-146, 2019. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/cbdd.13391>. Acesso em: 16 jan. 2022.

SILVA, F. C.; DUARTE, L. P.; VIEIRA FILHO, S. A.. Celastraceae Family: source of pentacyclic triterpenes with potential biological activity. *Revista Virtual de Química*, [S.L.], v. 6, n. 5, p. 1205-1220, 2014. Sociedade Brasileira de Química (SBQ). <http://dx.doi.org/10.5935/1984-6835.20140079>. Disponível em: [https://repositorio.ufop.br/bitstream/123456789/6009/1/ARTIGO\\_CelasteraceasFontesTriterpenos.pdf](https://repositorio.ufop.br/bitstream/123456789/6009/1/ARTIGO_CelasteraceasFontesTriterpenos.pdf). Acesso em: 15 jul. 2021.

SILVA, F. S.. **Estudo Fitoquímico e Farmacológico De *Lippia thymoides* Mart. & Schauer (*Verbenaceae*)**. 2012. 173 f. Tese (Doutorado) - Curso de Biotecnologia, Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia, Universidade Estadual de Feira de Santana, Feira de Santana, 2012. Disponível em: [http://www2.uefs.br/ppgbiotec/portugues/pt\\_corpodiscente.htm](http://www2.uefs.br/ppgbiotec/portugues/pt_corpodiscente.htm). Acesso em: 24 nov. 2021.

SILVA, L. E.; QUADROS, D. A.; MARIA NETO, A. J. Estudo Etnobotânico e Etnofarmacológico de Plantas Medicinais Utilizadas na Região de Matinhos - PR. **Ciência e Natura**, [S.L.], v. 37, n. 2, p. 266-276, 30 maio 2015. Universidade Federal de Santa Maria. <http://dx.doi.org/10.5902/2179460x15473>. Disponível em: <https://www.redalyc.org/pdf/4675/467546186010.pdf>. Acesso em: 18 mar. 2021.

SILVA, F.; CASALI, V.W.D. Plantas medicinais e aromáticas: Pós-colheita e óleos essenciais. Viçosa, MG: UFV, 135p. 2000.

SILVA, S. G. *et al.* Composição Química e Atividade Herbicida (Fitotóxica) Do Óleo Essencial De *Lippia thymoides* Mart. & Schauer (*Verbenaceae*). **Inovação em Ciência e Tecnologia de Alimentos** 2, [S.L.], p. 98-107, 9 out. 2019. Atena Editora. <http://dx.doi.org/10.22533/at.ed.99719091013>. Disponível em: <https://www.atenaeditora.com.br/post-artigo/25251>. Acesso em: 23 nov. 2021.

SILVA, S. S.. **Avaliação Da Atividade Tripanocida E Citotóxica In Vitro Dos Óleos Essenciais De Plantas Nativas Do Cerrado Brasileiro.** 2015. 74 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Agroquímica, Programa de Pós Graduação em Agroquímica, Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Goiano, Rio Verde, 2015. Disponível em: <https://repositorio.ifgoiano.edu.br/handle/prefix/52>. Acesso em: 22 nov. 2021.

SILVEIRA, F. T., *et al.* Revendo a trajetória da leishmaniose visceral americana na Amazônia, Brasil: de Evandro Chagas aos dias atuais. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, [S.L.], v. 7, n. esp, p. 15-22, dez. 2016. Instituto Evandro Chagas. <http://dx.doi.org/10.5123/s2176-62232016000500003>. Disponível em:

[http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2176-62232016000500015](http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2176-62232016000500015). Acesso em: 12 fev. 2021.

SILVEIRA, J. C. *et al.* Levantamento E Análise De Métodos De Extração De Óleos Essenciais. **Enciclopédia Biosfera**, Goiânia, v. 8, n. 15, p. 2038-2052, 2012.

SIMÕES, C. M. O. *et al.* **Farmacognosia: do produto natural ao medicamento**. Rio de Janeiro: Grupo A Educação S/A, 2017. 502 p. ISBN: 9788582713594.

SHAMSEER, L., *et al.* Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. **Bmj**, [S.L.], v. 349, n. 021, p. 7647-7647, 2 jan. 2015. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.g7647>.

SINGHI, S.; KISSOON, N.; BANSAL. Dengue e dengue hemorrágico: aspectos do manejo na unidade de terapia intensiva. **Jornal de Pediatria**, [S.L.], v. 83, n. 2, p. 22-35, maio 2007. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0021-75572007000300004>. Disponível em: [https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0021-75572007000300004&script=sci\\_arttext](https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0021-75572007000300004&script=sci_arttext). Acesso em: 14 fev. 2021.

SCHAPOVAL, E. E. S. *et al.* Antiinflammatory and antinociceptive activities of extracts and isolated compounds from *Stachytarpheta cayennensis*. **Journal Of Ethnopharmacology**, [S.L.], v. 60, n. 1, p. 53-59, fev. 1998. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0378-8741\(97\)00136-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0378-8741(97)00136-0). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9533432/>. Acesso em: 04 fev. 2022.

SHARIFI-RAD, M. *et al.* Carvacrol and human health: a comprehensive review. **Phytotherapy Research**, [S.L.], v. 32, n. 9, p. 1675-1687, 9 maio 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ptr.6103>.

SHARMA, M. *et al.* Mosquito repellent and larvicidal perspectives of weeds *Lantana camara* L. and *Ocimum gratissimum* L. found in central India. **Biocatalysis And Agricultural Biotechnology**, [s. l.], v. 34, p. 1-7, jul. 2021. DOI: 10.1016/j.bcab.2021.102040. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1878818121001365>. Acesso em: 17 jan. 2022.

SHAW, V. *et al.* Development of Plant Based Larvicide and Herbal Mosquito Repellent Fast Card with Reference to Identification of the Functional Bioactive Compounds Effective Against *Culex* Mosquito. **Research Square**, [s. l.], v. 9, p. 1-9, jul. 2021. DOI: 10.21203/rs.3.rs-673644/v1.

SKALTSA, H.; SHAMMAS, G. Flavonoids from *Lippia citriodora*. **Planta med.** p. 54-465, 1988. DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-2006-962505>. DOI: 10.1055/s-2006-962505. Disponível em: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/s-2006-962505>. Acesso em: 04 fev. 2021.

SOBRAL-SOUZA, C. E. *et al.* Avaliação da atividade citotóxica e potencial antiparasitário in vitro do  $\alpha$ -pineno e carvacrol. **Asociacion Toxicologica Argentina**, [S.I.], v. 22, n. 2, p. 76-80, 2014. Disponível em: [https://www.researchgate.net/profile/Saulo-Tintino/publication/266375254\\_Cytotoxic\\_and\\_antiparasitic\\_in\\_vitro\\_activities\\_of\\_a](https://www.researchgate.net/profile/Saulo-Tintino/publication/266375254_Cytotoxic_and_antiparasitic_in_vitro_activities_of_a)

pinene\_and\_carvacrol/links/542dbb100cf277d58e8d11dd/Cytotoxic-and-antiparasitic-in-vitro-activities-of-a-pinene-and-carvacrol.pdf. Acesso em: 22 nov. 2021.

SOUSA JÚNIOR, A. da S., *et al.* Análise espaço-temporal da doença de Chagas e seus fatores de risco ambientais e demográficos no município de Barcarena, Pará, Brasil. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, [S.L.], v. 20, n. 4, p. 742-755, dez. 2017. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1980-5497201700040015>. Disponível em: <https://www.scielosp.org/article/rbepid/2017.v20n4/742-755/pt/>. Acesso em: 24 nov. 2020.

SOUSA, P. L.. **EFEITO TRIPANOCIDA DOS ÁCIDOS BETULÍNICO E OLEANÓLICO**. 2017. 89 f. Tese (Doutorado) - Curso de Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos, Programa de Pósgraduação em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos da Universidade Federal do Ceará, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2017. Disponível em: <http://repositorio.ufc.br/handle/riufc/50399>. Acesso em: 24 nov. 2021.

SOUZA, E. R. L. de *et al.* Propriedades farmacológicas do Sesquiterpeno  $\alpha$  - Bisabolol: uma breve revisão. **Archives Of Health Investigation**, [S.L.], v. 10, n. 1, p. 18-23, 11 abr. 2020. Archives of Health Investigation. <http://dx.doi.org/10.21270/archi.v10i1.3183>. Disponível em: <https://www.archhealthinvestigation.com.br/ArcHI/article/view/3183>. Acesso em: 29 out. 2021.

SOUZA, L. I. O. de *et al.* The chemical composition and trypanocidal activity of volatile oils from Brazilian Caatinga plants. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, [S.L.], v. 96, p. 1055-1064, dez. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2017.11.121>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29217159/>. Acesso em: 23 nov. 2021.

SOUSA, L. M.. **Flavonoides Totais, Atividade Antioxidante E Variação Sazonal Da Composição Química Do Óleo Essencial De Alecrim-Pimenta (*Lippia origanoides* Kunth.)**. 2015. 118 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Produtos Vegetais, Instituto de Ciências Agrárias, Universidade Federal de Minas Gerais, Montes Claros, 2015.

SÜLSEN, V. P.. Búsqueda de compuestos antiprotozoarios en especies de la flora medicinal argentina. **Dominguezia**, Buenos Aires, v. 28, n. 2, p. 19-27, dez. 2012. Disponível em: <http://ojs.dominguezia.org/index.php/Dominguezia/article/view/2012%2028%282%29-3>. Acesso em: 25 nov. 2021.

TOVAR, C. I. P. *et al.* Aplicación del método bioquímico-colorimétrico para identificar agentes trypanocidas. **Revista Con-Ciencia**, [s. l], v. 7, n. 2, p. 29-38, nov. 2019. ISSN 2310-0265. Disponível em: [http://www.scielo.org.bo/scielo.php?pid=S2310-02652019000200004&script=sci\\_abstract&tlng=en](http://www.scielo.org.bo/scielo.php?pid=S2310-02652019000200004&script=sci_abstract&tlng=en). Acesso em: 27 dez. 2021.

UNGOGO, M.A. *et al.* A Review of the Antimalarial, Antitrypanosomal, and Antileishmanial Activities of Natural Compounds Isolated From Nigerian Flora. **Frontiers In Chemistry**, [s. l], p. 1-28, dez. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7786139/>. Acesso em: 27 dez. 2021.

VASCONCELOS, R. S.; KOVALESKI, D. F.; T. JÚNIOR, Z. C. Doenças Negligenciadas: revisão da literatura sobre as intervenções propostas. **Saúde e Transformação Social**,

Florianópolis, v. 6, n. 2, p. 114-131, 2016. Disponível em: <http://stat.intraducoes.incubadora.ufsc.br/index.php/saudeetransformacao/article/view/3714>. Acesso em: 19 nov. 2020.

VINHAES, M. C.; DIAS, J. C. P. Doença de Chagas no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 16, ed. 2, p. 7-12, 2000. DOI <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2000000800002>. Disponível em: [https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0102-311X2000000800002&script=sci\\_arttext&tlng=pt](https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0102-311X2000000800002&script=sci_arttext&tlng=pt). Acesso em: 24 nov. 2020.

WALIA, S.; SINGH, M.. Tracing plants potential effective against dengue virus: a review. **Natural Product Research**, [s. l], v. 23, p. 9-23, 2018.

YOUSSEFI, M. R. *et al.* In Vitro Effectiveness of Carvacrol, Thymol and Linalool against *Leishmania infantum*. **Molecules**, [s. l], v. 24, n. 11, p. 1-12, maio 2019. DOI:10.3390/molecules24112072. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1420-3049/24/11/2072/htm>. Acesso em: 12 jan. 2022